

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開2003-321472(P2003-321472A)

(43)【公開日】

平成15年11月11日(2003.11.11)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2003- 321472 (P2003-321472A)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 15\*November 11\* (2003.11.11)

## Public Availability

(43)【公開日】

平成15年11月11日(2003.11.11)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 15\*November 11\* (2003.11.11)

## Technical

(54)【発明の名称】

GRK阻害剤

(51)【国際特許分類第7版】

C07D471/04 118

A61K 31/519

31/5377

A61P 9/04

43/00 111

123

C07D487/04 149

【FI】

C07D471/04 118 Z

A61K 31/519

31/5377

A61P 9/04

43/00 111

123

C07D487/04 149

【請求項の数】

43

(54) [Title of Invention]

GRKINHIBITOR

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07D471/04118

A61K31 /519

31 /5377

A61P9/04

43/00111

123

C07D487/04149

[FI]

C07D471/04118Z

A61K31 /519

31 /5377

A61P9/04

43/00111

123

C07D487/04149

[Number of Claims]

43

JP2003321472A

2003-11-11

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

223

223

【テーマコード(参考)】

[Theme Code (For Reference)]

4C0504C0654C086

4C0504C0654C086

【F ターム(参考)】

[F Term (For Reference)]

4 4C050AA01BB08CC10EE03FF

C 01GG03GG04HH044C065AA04BB10CC01DD03EE02HH01JJ03KK01LL07PP10PP15PP164C086AA01AA02AA03CB09CB

05

0

A

A

01

B

B

08

C

C

10

E

E0

3

FF

01

G

G

03

G

G

04

H

H

04

4

C

06

5

A

A

04

B

B

**JP2003321472A**

**2003-11-11**

10

C  
C  
01

D  
D  
03  
E  
E0

2  
H  
H  
01  
J  
J0

3  
K  
K  
01

L  
L0  
7

PP  
10  
P

P1  
5  
PP  
16  
4

C  
08  
6  
A  
A  
01

A  
A  
02

A  
A  
03

C  
B  
09

C  
B

**JP2003321472A**

**2003-11-11**

11

M  
A  
04

M  
A  
17

M  
A  
35

M  
A  
37

M  
A  
52

M  
A  
55

M  
A  
66

N  
A  
14

N  
A  
15

Z  
A  
36

Z  
C  
20

**Filing**

**【審査請求】**

未請求

**(21)【出願番号】**

特願2003-48721 (P2003-48721)

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application 2003- 48721 (P2003- 48721)



**JP2003321472A**

**2003-11-11**

(22)【出願日】

平成15年2月26日(2003. 2. 26)

**Foreign Priority**

(31)【優先権主張番号】

特願2002-50212(P2002-50212)

(32)【優先日】

平成14年2月26日(2002. 2. 26)

(33)【優先権主張国】

日本(JP)

**Parties**

**Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000002934

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

**Inventors**

(72)【発明者】

【氏名】

福本 正司

【住所又は居所】

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目12-2

(72)【発明者】

【氏名】

池田 正太

【住所又は居所】

大阪府池田市旭丘2丁目12-37

(72)【発明者】

【氏名】

大川 友洋

【住所又は居所】

(22) [Application Date]

Heisei 15\*February 26\* (2003.2.26)

(31) [Priority Application Number]

Japan Patent Application 2002- 50212 (P2002- 50212)

(32) [Priority Date]

Heisei 14\*February 26\* (2002.2.26)

(33) [Priority Country]

Japan (JP)

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000002934

[Name]

**TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. (DB  
69-053-8228)**

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Doshu-cho 4-Chome  
1-1

(72) [Inventor]

[Name]

Fukumoto Masashi

[Address]

Hyogo Prefecture Kobe City Nishi-ku Takenodai 5-Chome  
12- 2

(72) [Inventor]

[Name]

Ikeda \*\*

[Address]

Osaka Prefecture Ikeda City Asahigaoka 2-Chome 12- 37

(72) [Inventor]

[Name]

Okawa \*\*

[Address]

JP2003321472A

2003-11-11

兵庫県宝塚市長尾町72-1-104

Hyogo Prefecture Takarazuka City Nagaocho 72- 1- 104

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

小林 俊威

Kobayashi \*\*

【住所又は居所】

[Address]

東京都豊島区高田2丁目18-31-202

Tokyo Toshima-ku Takada 2-Chome 18- 31 - 202

Agents

(74)【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【識別番号】

[Identification Number]

100114041

100114041

【弁理士】

[Patent Attorney]

【氏名又は名称】

[Name]

高橋 秀一（外1名）

Takahashi Hidekazu (1 other )

Abstract

(57)【要約】

(57) [Abstract ]

【課題】

[Problems to be Solved by the Invention ]

心不全などの予防・治療剤として有用な新規 GRK 阻害剤を提供する。

useful novel GRK inhibitor is offered as heart failure or other prevention and treatment agent .

【解決手段】

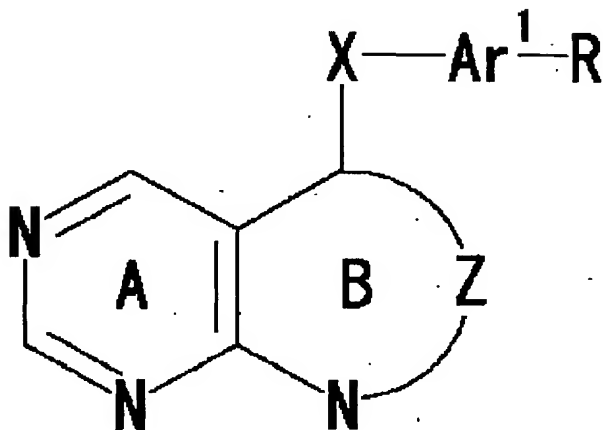
[Means to Solve the Problems ]

式(I)

Formula (I )

【化 1】

[Chemical Formula 1 ]



〔式中、環 A は置換されていてもよいピリミジン環を示し、Z は置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基を示し、環 B はさらに置換されていてもよく、X は置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレンなどを示し、Ar<sup>1</sup> は R 以外

compound or its salt , which is displayed with {In Formula, ring A shows optionally substitutable pyrimidine ring , Z shows C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain , as for ring B furthermore as for optionally substitutable , X shows

に置換されていてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R は水素原子または -Y-Ar<sup>2</sup> (Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup> は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する GRK 阻害剤。

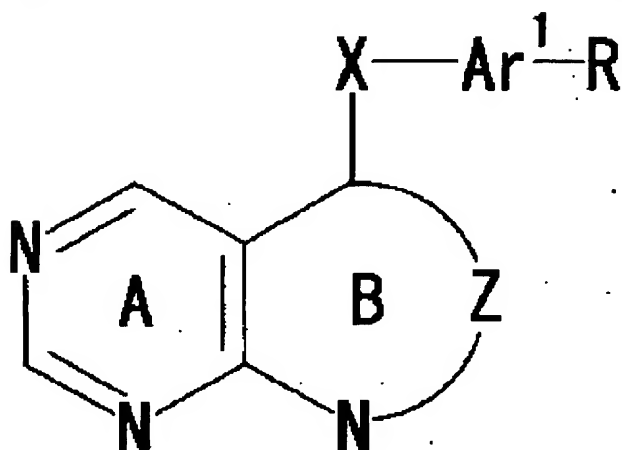
## Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



〔式中、環 A は置換されていてもよいピリミジン環を示し、Z は置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基を示し、環 B はさらに置換されていてもよく、X は置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-NR<sup>1</sup>-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または -SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、Ar<sup>1</sup> は R 以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R は水素原子または -Y-Ar<sup>2</sup> (Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup> は置換されていてもよい芳香族炭化

optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene etc, Ar<sup>1</sup> other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group . . ) or GRK inhibitor . which contains prodrug

[Claim (s)]

[Claim 1]

Formula (I)

[Chemical Formula 1]

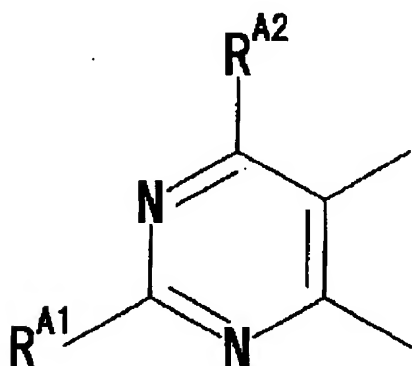
compound or its salt, which is displayed with {In Formula, ring A shows optionally substitutable pyrimidine ring, Z shows C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain, as for ring B furthermore as for optionally substitutable, X optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene, optionally substitutable C<sub>2-4</sub> alkenylene, -NR<sup>1</sup>-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . . ), Ar<sup>1</sup> other than the R shows optionally

水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す。)で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する GRK 阻害剤。

【請求項 2】

環 A が式

【化 2】



[R<sup>A1</sup> および R<sup>A2</sup> がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]で表されるピリミジン環である請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】

R<sup>A1</sup> が置換されていてもよいアルキル基である請求項 2 記載の剤。

【請求項 4】

R<sup>A1</sup> がメチルである請求項 2 記載の剤。

【請求項 5】

R<sup>A2</sup> が水素原子である請求項 2 記載の剤。

【請求項 6】

2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-, (N)=CH- または (N)-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す] である請求項 1 記載の剤。

substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R the hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group . ) . } or GRK inhibitor . which contains prodrug

[Claim 2 ]

ring A formula

[Chemical Formula 2 ]

agent . which is stated in Claim 1 which is a pyrimidine ring which is displayed with {sulfinyl group , where R<sup>A1</sup> and R<sup>A2</sup> are substituted hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , respectively sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted is shown. }

[Claim 3 ]

agent . which is stated in Claim 2 where R<sup>A1</sup> is optionally substitutable alkyl group

[Claim 4 ]

agent . which is stated in Claim 2 where R<sup>A1</sup> is methyl

[Claim 5 ]

agent . which is stated in Claim 2 where R<sup>A2</sup> is hydrogen atom

[Claim 6 ]

2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-, (N) =CH- or (N) -CH= agent . which is stated in Claim 1 which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

## 【請求項 7】

2 ないし 4 価の直鎖状の  $C_{1-3}$  炭化水素基が (N)- $CH_2-CH_2-$ 、(N)= $CH-CH_2-$ 、(N)- $CH=CH-(N)-CH_2-CH=$  または (N)= $CH-CH=$  [(N) は環 B の窒素原子を示す] である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 8】

2 ないし 4 価の直鎖状の  $C_{1-3}$  炭化水素基が (N)- $CH_2-CH_2-CH_2-$ 、(N)= $CH-CH_2-CH_2-$ 、(N)- $CH=CH-CH_2-$ 、(N)- $CH_2-CH=CH-$ 、(N)- $CH_2-CH_2-CH=$ 、(N)= $CH-CH=CH-$ 、(N)= $CH-CH_2-CH=$  または (N)- $CH=CH-CH=$  [(N) は環 B の窒素原子を示す] である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 9】

環 B が窒素原子上に置換基を有する環である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 10】

環 B が、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 11】

X が置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキレン、-NR<sup>1</sup>-、-O- または -CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> は請求項 1 記載と同意義を示す) である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 12】

Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基または R 以外に置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 13】

Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 14】

R が -Y-Ar<sup>2</sup> (Y および Ar<sup>2</sup> は請求項 1 記載と同意義を示す) である請求項 1 記載の剤。

## 【請求項 15】

shows nitrogen atom of ring B }

## [Claim 7 ]

2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N ) =CH-CH<sub>2</sub>-, (N ) -CH=CH- (N ) -CH<sub>2</sub>-CH= or (N ) =CH-CH= agent . which is stated in Claim 1 which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

## [Claim 8 ]

2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N ) -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, (N ) -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N ) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N ) =CH-CH=CH-, (N ) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N ) -CH=CH-CH= [(N) is a ring B nitrogen atom] agent . which is stated in Claim 1 which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

## [Claim 9 ]

agent . which is stated in Claim 1 which is a ring where ring B has substituent on nitrogen atom

## [Claim 10 ]

ring B , adjacent carbon atom being oxo group in nitrogen atom , agent . which is stated in Claim 1 which is a unsubstituted ring

## [Claim 11 ]

X optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene , -NR<sup>1</sup>-, -O- or -CO-NR<sup>1</sup>- agent . which is stated in Claim 1 which is a (R<sup>1</sup> shows same meaning as Claim 1 statement. )

## [Claim 12 ]

agent . which is stated in Claim 1 where Ar<sup>1</sup> other than the R is heteroaromatic group of optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally substitutable phenyl group or R

## [Claim 13 ]

agent . which is stated in Claim 1 where Ar<sup>1</sup> is optionally substitutable phenyl group other than R

## [Claim 14 ]

R -Y-Ar<sup>2</sup> agent . which is stated in Claim 1 which is a (Y and Ar<sup>2</sup> show same meaning as Claim 1 statement. )

## [Claim 15 ]

Y が結合手、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-または-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 16】

Y が-O-または-S-である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 17】

Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 18】

Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 19】

心不全の予防・治療剤である請求項 1 記載の剤。

#### 【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における GRK 阻害方法。

#### 【請求項 21】

請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防治療方法。

#### 【請求項 22】

GRK 阻害剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

#### 【請求項 23】

心不全の予防治療剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

Y bond, optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene, optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene, -O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- or -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-, (R<sup>3</sup> shows hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group.)

#### [Claim 16]

Y -O- or -S- agent, which is stated in Claim 1 which is

#### [Claim 17]

Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group agent, which is stated in Claim 1 which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

#### [Claim 18]

agent, which is stated in Claim 1 where Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl group, optionally substitutable pyridyl group, optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

#### [Claim 19]

agent, which is stated in Claim 1 which is a prevention and treatment agent of heart failure

#### [Claim 20]

compound or its salt, which is stated in Claim 1 or GRK inhibition method, in mammal which designates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal as feature

#### [Claim 21]

compound or its salt, which is stated in Claim 1 or prevention and treatment method, of heart failure in mammal which designates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal as feature

#### [Claim 22]

compound or its salt, which is stated in Claim 1 for producing GRK inhibitor or use of prodrug.

#### [Claim 23]

compound or its salt, which is stated in Claim 1 for producing prevention and treatment agent of the heart failure or use of prodrug.

【請求項 24】

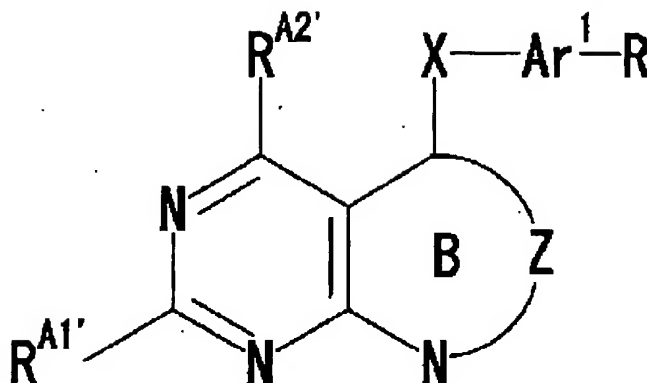
式(I')

【化 3】

[Claim 24]

Formula (I')

[Chemical Formula 3]



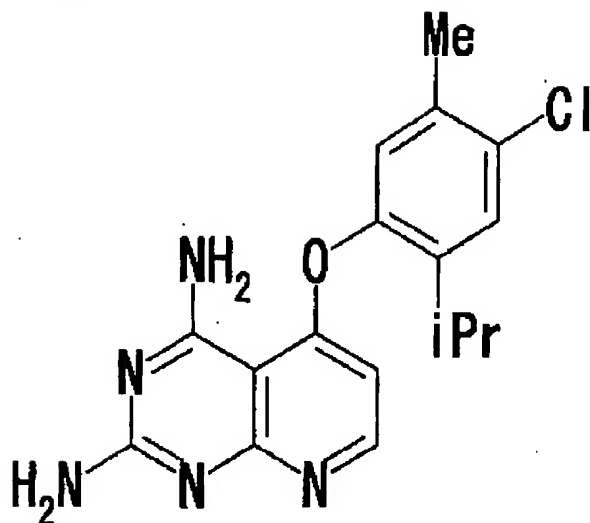
〔式中、 $R^{A1'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{A2'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基(但し、 $R^{A1'}$ が水素原子のとき、 $R^{A2'}$ はアミノ基でない)を示し、Zは置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状の $C_{1-3}$ 炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、Xは置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレン、置換されていてもよい $C_{2-4}$ アルケニレン、 $-NR^1-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)m-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1-$ 、 $-NR^1-CO-NR^2-$ 、 $-NR^1-SO_2-$ または $-SO_2-NR^1-$ (mは0ないし2の整数を示し、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、 $Ar^1$ はR以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Rは水素原子または $-Y-Ar^2$ (Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、 $Ar^2$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。〕で表される化合物(但し)

compound which is displayed with {In Formula,  $R^{A1'}$  hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, sulfinyl group, which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted,  $R^{A2'}$  hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, which is substituted sulfinyl group, which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group (However, when  $R^{A1'}$  is hydrogen atom,  $R^{A2'}$  is not amino group.) which is substituted, Z to show the  $C_{1-4}$  hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain, as for ring B furthermore as for optionally substitutable, X optionally substitutable  $C_{1-4}$  alkylene, optionally substitutable  $C_{2-4}$  alkenylene,  $-NR^{sup>1}$ -,  $-CO-$ ,  $-S(O)m-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^{sup>1}-CO-$ ,  $-CO-NR^{sup>1}-$ ,  $-CO-NR^{sup>2}-$ ,  $-NR^{sup>1}-SO_2-$ ,  $-SO_2-NR^{sup>1}-$  (m shows integer of 0 or 2,  $R^{sup>1}$  and  $R^{sup>2}$  show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group.) showing,  $Ar^{sup>1}$  other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or  $-Y-Ar^{sup>2}$  shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6,  $Ar^{sup>2}$  shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable

heteroaromatic group . ). } (However)

【化 4】

[Chemical Formula 4 ]

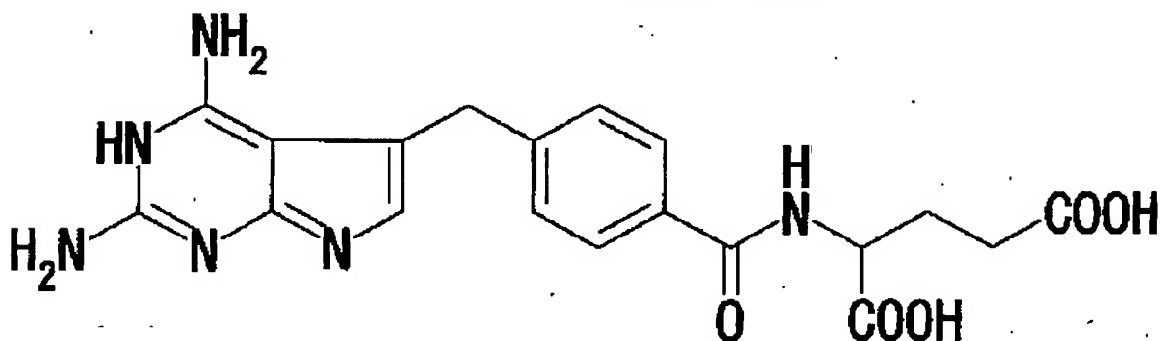


〔式中、iPr は iso-プロピルを示し、Me はメチルを示す〕、

{In Formula, iPr shows iso-propyl , Me shows methyl }

【化 5】

[Chemical Formula 5 ]



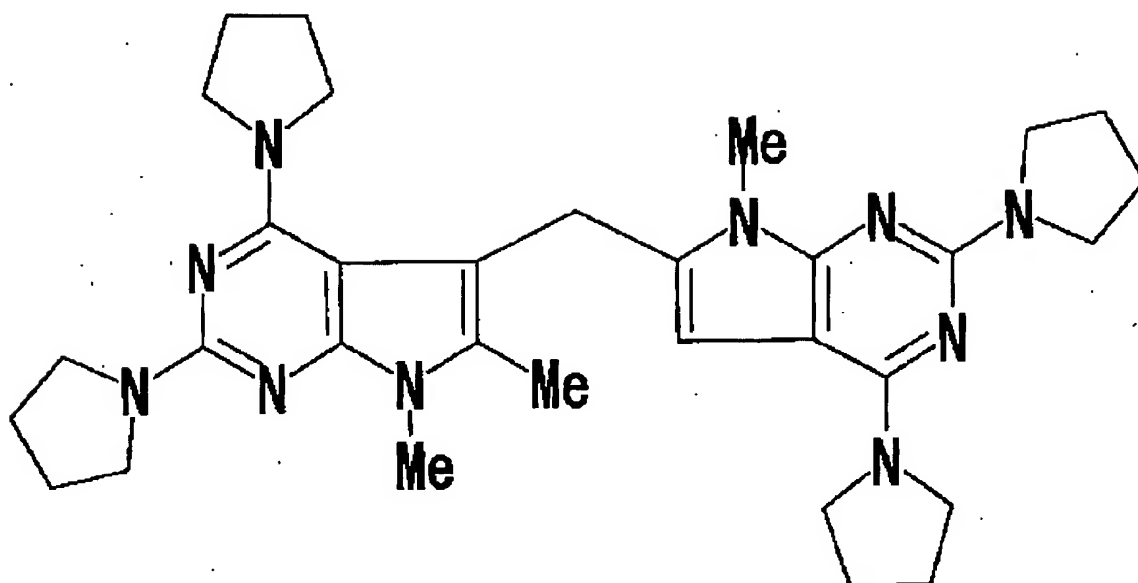
および

And

【化 6】

[Chemical Formula 6 ]





〔式中、Me はメチルを示す〕を除く)またはその塩。

【請求項 25】

請求項 24 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 26】

請求項 24 記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項 27】

$R^{A1'}$  が置換されていてもよいアルキル基である請求項 24 記載の化合物。

【請求項 28】

$R^{A1'}$  がメチルである請求項 24 記載の化合物。

【請求項 29】

$R^{A2'}$  が水素原子である請求項 24 記載の化合物。

【請求項 30】

2 ないし 4 価の直鎖状の  $C_{1-3}$  炭化水素基が (N)- $CH_2$ -, (N)=CH- または (N)-CH=(N) は環 B の窒素原子を示す〕である請求項 24 記載の化合物。

【請求項 31】

2 ないし 4 価の直鎖状の  $C_{1-3}$  炭化水素基が (N)-

{In Formula, Me shows methyl } is excluded) or its salt .

[Claim 25 ]

prodrug . of compound or its salt which is stated in Claim24

[Claim 26 ]

compound or its salt , which is stated in Claim24 or pharmaceutical . which contains the prodrug

[Claim 27 ]

compound . which is stated in Claim24 where  $R^{A1'}$  is optionally substitutable alkyl group

[Claim 28 ]

compound . which is stated in Claim24 where  $R^{A1'}$  is methyl

[Claim 29 ]

compound . which is stated in Claim24 where  $R^{A2'}$  is hydrogen atom

[Claim 30 ]

2 or  $C_{1-3}$  hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) - $CH_2$ -, (N) =CH- or (N) -CH= compound . which is stated in Claim24 which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

[Claim 31 ]

2 or  $C_{1-3}$  hydrocarbon group of quaternary

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-, (N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す]である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 32】

2 ないし 4 個の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, (N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N)=CH-CH=CH-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)-CH=CH-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す]である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 33】

環 B が窒素原子上に置換基を有する環である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 34】

環 B が、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 35】

X が置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、-NR<sup>1</sup>-, -O-または-CO-NR<sup>1</sup>-(R<sup>1</sup>は請求項 24 記載と同意義を示す)である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 36】

Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基または R 以外に置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 37】

Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 38】

R が-Y-Ar<sup>2</sup>(Y および Ar<sup>2</sup>は請求項 24 記載と同意義を示す)である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 39】

Y が結合手、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-

straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N) =CH-CH<sub>2</sub>-, (N) -CH=CH- (N) -CH<sub>2</sub>-CH= or (N) =CH-CH= compound . which is stated in Claim24 which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

#### [Claim 32]

2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N) =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N) -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, (N) -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N)=CH-CH=CH-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N) -CH=CH-CH=[(N) is nitrogen atom of ring B ]

#### [Claim 33]

compound . which is stated in Claim24 which is a ring where ring B has substituent on nitrogen atom

#### [Claim 34]

ring B , adjacent carbon atom being oxo group in nitrogen atom , compound . which is stated in Claim24 which is a unsubstituted ring

#### [Claim 35]

X optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene , -NR<sup>1</sup>-, -O- or -CO-NR<sup>1</sup>- compound . which is stated in Claim24 which is a (R<sup>1</sup> shows same meaning as Claim 24 statement. )

#### [Claim 36]

compound . which is stated in Claim24 where Ar<sup>1</sup> other than the R is heteroaromatic group of optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally substitutable phenyl group or R

#### [Claim 37]

compound . which is stated in Claim24 where Ar<sup>1</sup> is optionally substitutable phenyl group other than R

#### [Claim 38]

R -Y-Ar<sup>2</sup> compound . which is stated in Claim24 which is a (Y and Ar<sup>2</sup> show same meaning as Claim 24 statement. )

#### [Claim 39]

Y bond , optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene , optionally substitutable C<sub>2-4</sub> alkenylene , -O-,

O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-または-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- (R<sup>3</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 40】

Y が-O-または-S-である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 41】

Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 42】

Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である請求項 24 記載の化合物。

#### 【請求項 43】

2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン; 2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン; N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン; (-)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン; 2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド; N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド; 3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸; 2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミジアゼピン-5-アミン; 6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミジアゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン; またはその塩もしくはそのプロドラッグ。]

-S-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- or -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- compound . which is stated in Claim24 which is a (R<sup>3</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . )

#### [Claim 40 ]

Y -O- or -S- compound . which is stated in Claim24 which is

#### [Claim 41 ]

Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group compound . which is stated in Claim24 which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

#### [Claim 42 ]

compound . which is stated in Claim24 where Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl group , optionally substitutable pyridyl group , optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

#### [Claim 43 ]

2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; 2-methyl -N- [2 - [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; (-) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; 2- [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro-pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- (2 -morpholino ethyl ) acetamide ; N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide ; 3- [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ; 2- methyl -N- [3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3-oxazole -4- yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8and 9 - [tetrahydro-pyrimidoazepin ] - 5 -amine ; 6- (3 -chlorophenoxy ) - 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro-pyrimidoazepin ] - 5 -yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on ; or its salt or prodrug . ]

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、心不全などの予防・治療剤として有用な新規 GRK 阻害剤ならびに新規縮合ピリミジン誘導体などに関する。

【0002】

## 【従来の技術】

アドレナリン受容体、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体などに代表される G 蛋白共役型受容体は、生理機能の維持に最も重要な受容体であり、これらの受容体の機能低下は、正常な細胞応答・臓器機能の異常を招く。

G protein-coupled receptor kinase (G 蛋白共役型受容体リン酸化酵素、GRK)は、アゴニストによって活性化された G 蛋白共役型受容体をリン酸化する酵素であり、GRK によってリン酸化された受容体はアゴニストに対する反応性が減弱する (脱感作)。

この GRK が種々の疾患において病態悪化因子として働いていることを示唆する多くの成績が報告されている。

動物実験レベルでは、遺伝子改変手法を用いて GRK の働きを阻害することで、心不全や動脈硬化などの病態が予防・治療されるという成績が多数報告されている(レフコビッツ、ネイチャーバイオテクノロジー、14 巻、283-286 頁; コークら、トレンズインカルディオバスキュラーメディスン、9 巻、77-81 頁; デービスら、アーテリオスクレローシスアンドトロンボシスバスキュラーバイオロジー、18 巻、1275-1280 頁;など)。

また、病態モデル動物やヒト高血圧患者および心不全患者において GRK2 の増加が報告されている (アングレーら、サーキュレーション、87 巻、454-463 頁など)。

また最近、GRK2 阻害ペプチドを骨芽細胞に遺伝子導入することによって、遺伝子改変マウスの骨量が増加する事(スプーニーら、ジャーナルオブクリニカルインベスティゲーション、109 巻、1361-1371 頁)や、糖尿病モデル動物において GRK 活性を抑制する事で血糖降下作用が得られることを示唆する成績 (ベンサッソン、US2002/0028772 A1)が報告されている。

一方、縮合ピリミジン誘導体としては、例えば、E

## [Description of the Invention]

【0001】

## [Technological Field of Invention]

this invention regards useful novel GRK inhibitor and novel condensation pyrimidine derivative etc as heart failure or other prevention and treatment agent .

【0002】

## [Prior Art]

As for Gprotein conjugation type receptor which is represented in adrenalin receptor , acetyl choline receptor , opioid receptor etc, with most important receptor , as for depression of these receptor , the abnormality of normal cell response \*organ function is caused to maintenance of physiological function .

As for Gprotein -coupled receptor kinase (Gprotein conjugation type receptor kinase , GRK ), with enzyme which Gprotein conjugation type receptor which is activated with agonist phosphorylation is done, reactivity for agonist attenuates receptor which phosphorylation is done with GRK (desensitization ) .

this GRK in various disorder suggest that it works as disease deterioration factor many records are reported.

TRANSLATION STALLED animal experiment level gene technique GRK inhibition heart failure arteriosclerosis or other disease prevention and treatment large number refukobittsu torenzuinkarudiobasukyuraamedishin aateriosukurerooshisuandotoronbooshisubasukyuraabaiaorooji \* Nature biotechnology , Vol.14 , 283-286page ; coke and others , \*, Vol.9 , 77-81page ; Davies and others , \*, such as Vol.18 , 1275-1280page ;

In addition, increase of GRK2 is reported in disease model animal and the human hypertension patient and heart failure patient , (ane gray and others and such as circulation , Vol.87 , 454-463page ) .

In addition by fact that recently, GRK2 inhibiting peptide gene introduction is done in osteoblast , record ( [bensasson ] U.S. Patent 2002/0028772A1 ) which suggests that hypoglycemic action is acquired by fact that GRK activity is controlled in bone mass of gene alteration mouse increasing ( [supuunii ] And others, [jaanaruobukurinikaruinbesutigeeshon ] , Vol.109 , 1361-1371page ) and, diabetes model animal is reported.

useful compound is disclosed in for example European Patent

P300688、EP549291、WO98/46605、WO00/23444 などに合成中間体、葉酸拮抗剤、アデノシンキナーゼ阻害剤などとして有用な化合物が開示されている。

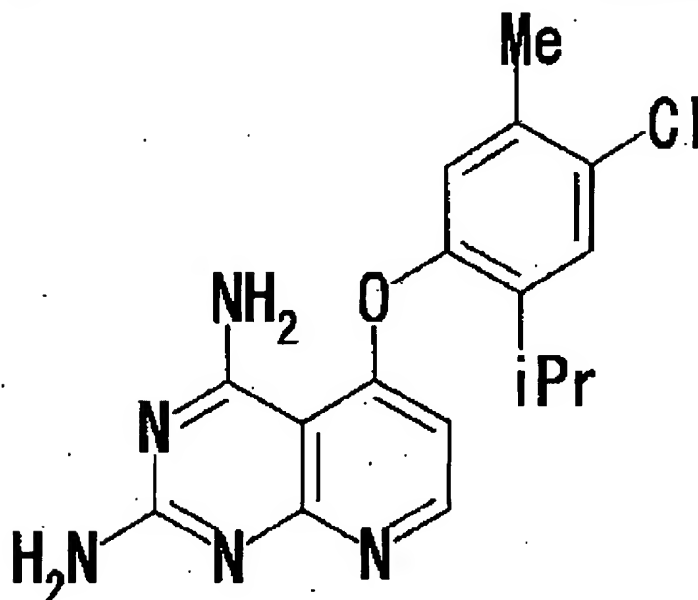
また、Ann. N.Y. Acad. Sci., 186, 119 (1971) には、ジヒドロ葉酸還元酵素の反応メカニズム解析に有用な

【化 7】

300688, European Patent 549291, WO 98/46605, WO 00/23444 etc as synthetic intermediate, folic acid antagonist, adenosine kinase inhibitor etc on one hand, as condensation pyrimidine derivative.

In addition, in Ann.N.Y.Acad.Sci., 186, 119 (1971), in reaction mechanism analysis of dihydrofolate reductase useful

[Chemical Formula 7]

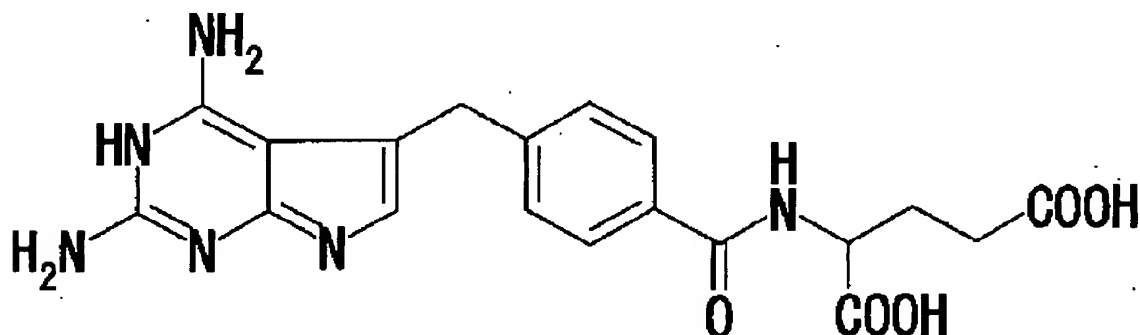


〔式中、iPrはiso-プロピルを示し、Meはメチルを示す〕が開示され、J. Comput-Aided Mol. Des., 15, 1, (2001)、Parasitol. Int., 47, 69 (1998) には、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤として有用な

【化 8】

{In Formula, iPr shows iso-propyl, Me shows methyl} to be disclosed, J.Comput-AidedMol.Des., 15, 1, (2001), in Parasitol.Int., 47, 69 (1998), as dihydrofolate reductase inhibitor useful

[Chemical Formula 8]

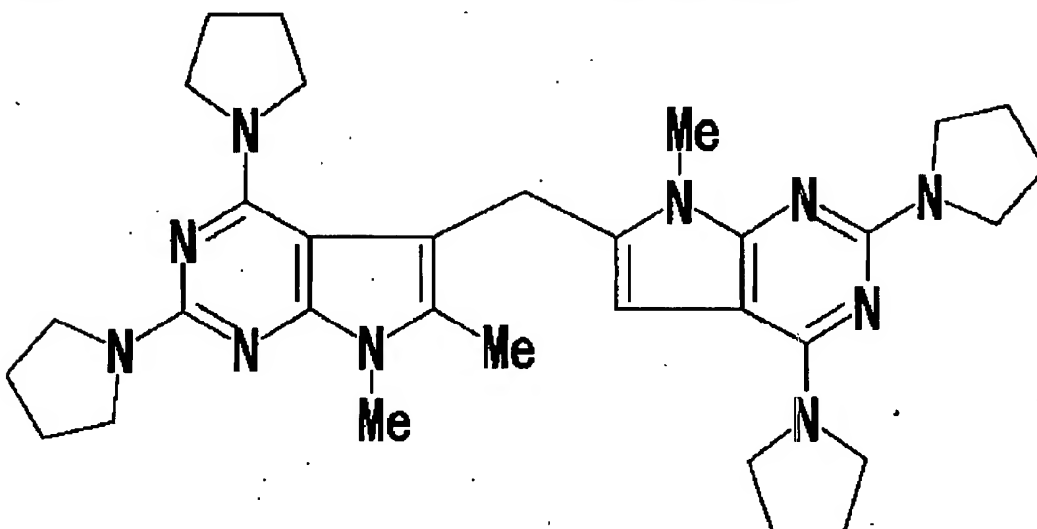


が開示され、Chem. Res. Toxicol., 9, 1230 (1996)には、

To be disclosed, in Chem. Res. Toxicol., 9, 1230 (1996),

【化 9】

[Chemical Formula 9]



〔式中、Me はメチルを示す〕が開示されているが、これらの化合物も含めて、縮合ピリミジン誘導体がGRK阻害作用を有することについては、全く報告されていない。

{In Formula, Me shows methyl } is disclosed, but including also these compound, it is not reported completely concerning condensation pyrimidine derivative having the GRK inhibition.

【0003】

[0003]

【発明が解決しようとする課題】

[Problems to be Solved by the Invention]

GRK阻害剤は、特に心不全・高血圧・動脈硬化などの循環器系疾患の予防・治療剤として開発されることが期待できるが、GRK阻害作用を有するピリミジン誘導体に関する報告は未だなされていない。

But as for GRK inhibitor, you can expect that it is developed as prevention and treatment agent of especially heart failure \*hypertension \*arteriosclerosis or other cardiovascular disease, you do not do report regarding pyrimidine derivative which possesses GRK inhibition yet.

本発明は、GRK阻害作用に基づいて、心不全などの予防・治療剤として有用な薬剤を提供するものである。

this invention is something which offers useful drug on basis of the GRK inhibition, as heart failure or other prevention and treatment agent.

【0004】

[0004]

【課題を解決するための手段】

[Means to Solve the Problems]

本発明者等は、GRK阻害作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(I)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と称することがある)、またはそのプロドラッグが、優れたGRK阻害作用を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

this inventor etc result of diligent investigation, compound or its salt which is displayed with below-mentioned Formula (I) (Below, compound (I) with there are times when it names.), or prodrug, discovering fact that GRK inhibition which is superior is shown concerning compound which possesses GRK inhibition, completed this invention on basis of this.

すなわち、本発明は、

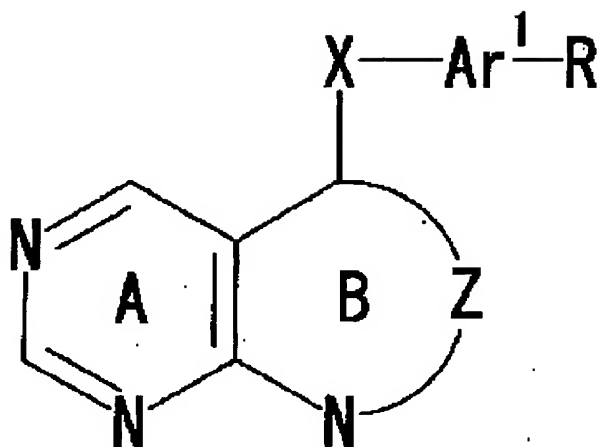
As for namely, this invention,

(1)式(I)

Formula (1) (I)

【化 10】

[Chemical Formula 10]



〔式中、環 A は置換されていてもよいピリミジン環を示し、Z は置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基を示し、環 B はさらに置換されていてもよく、X は置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-NR<sup>1</sup>、-CO-、-S(O)<sub>m</sub>、-O-、-NR<sup>1</sup>-CO-、-CO-NR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>、-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、Ar<sup>1</sup> は R 以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R は水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1-6 のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup> は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する GRK 阻害剤、

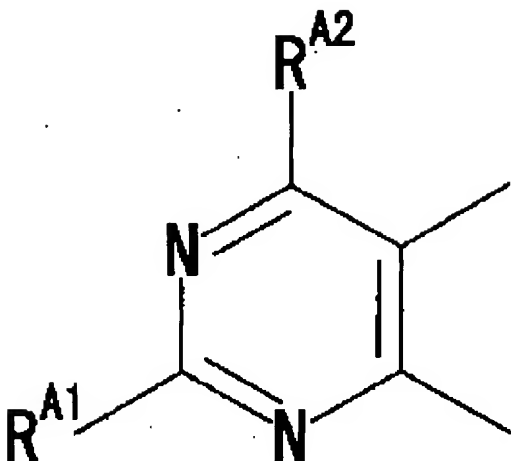
(2)環 A が式

【化 11】

compound or its salt, which is displayed with {In Formula, ring A shows optionally substitutable pyrimidine ring, Z shows C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain, as for ring B furthermore as for optionally substitutable, X optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene, optionally substitutable C<sub>2-4</sub> alkenylene, -NR<sup>1</sup>, -CO-, -S(O)<sub>m</sub>-, -O-, -NR<sup>1</sup>-CO-, -CO-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-, shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group.), Ar<sup>1</sup> other than the R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R the hydrogen atom or -Y-Ar<sup>2</sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1-6, Ar<sup>2</sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group.). } or GRK inhibitor; which contains prodrug

(2) ring A formula

[Chemical Formula 11]



[R<sup>A1</sup> および R<sup>A2</sup> がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]で表されるピリミジン環である前記(1)記載の剤;

(3)R<sup>A1</sup> が置換されていてもよいアルキル基である前記(2)記載の剤;

(4)R<sup>A1</sup> がメチルである前記(2)記載の剤;

(5)R<sup>A2</sup> が水素原子である前記(2)記載の剤;

(6)2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-, (N)=CH- または (N)-CH=[(N)] は環 B の窒素原子を示す]である前記(1)記載の剤;

(7)2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-, (N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH= または (N)=CH-CH=[(N)] は環 B の窒素原子を示す]である前記(1)記載の剤;

(8)2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, (N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N)=CH-CH=CH-, (N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH= または (N)-CH=CH-CH=[(N)] は環 B の窒素原子を示す]である前記(1)記載の剤;

agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a pyrimidine ring which is displayed with {sulfinyl group , where R<sup>A1</sup> and R<sup>A2</sup> are substituted hydrogen atom , halogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , respectively sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted is shown. }

agent ; which is stated in aforementioned (2) where (3) R<sup>A1</sup> is optionally substitutable alkyl group

agent ; which is stated in aforementioned (2) where (4) R<sup>A1</sup> is methyl

agent ; which is stated in aforementioned (2) where (5) R<sup>A2</sup> is hydrogen atom

(6) 2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-, (N) =CH- or (N) -CH= the agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

(7) 2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N) =CH-CH<sub>2</sub>-, (N) -CH=CH- (N) -CH<sub>2</sub>-CH= or (N) =CH-CH= agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

(8) 2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N) =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, (N) -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, (N) -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N) =CH-CH=CH-, (N) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N) -CH=CH-CH=[(N)] is ring B of the nitrogen atom showing]



(9) 環 B が窒素原子上に置換基を有する環である前記(1)記載の剤;

(10) 環 B が、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である前記(1)記載の剤;

(11) X が置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、-NR<sup>1</sup>-, -O- または -CO-NR<sup>1</sup>-(R<sup>1</sup> は前記(1)記載と同意義を示す)である前記(1)記載の剤;

(12) Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基または R 以外に置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である前記(1)記載の剤;

(13) Ar<sup>1</sup> が R 以外に置換されていてもよいフェニル基である前記(1)記載の剤;

(14) R が -Y-Ar<sup>2</sup> (Y および Ar<sup>2</sup> は前記(1)記載と同意義を示す)である前記(1)記載の剤;

(15) Y が結合手、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン、-O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- または -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)である前記(1)記載の剤;

(16) Y が -O- または -S- である前記(1)記載の剤;

(17) Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基である前記(1)記載の剤;

(18) Ar<sup>2</sup> が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である前記(1)記載の剤;

(19) 心不全の予防・治療剤である前記(1)記載の剤;

-CH=CH-CH= agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a { (N ) shows nitrogen atom of ring B }

agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a ring where (9) ring B has substituent on nitrogen atom

(10) ring B , adjacent carbon atom being oxo group in nitrogen atom , agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a unsubstituted ring

(11) X optionally substitutable C<sub><sup>1- 4</sup></sub>alkylene , -NR<sub><sup>1</sup></sub>-, -O- or -CO-NR<sub><sup>1</sup></sub>- agent ; which is stated in the aforementioned (1) which is a (R<sub><sup>1</sup></sub> shows same meaning as aforementioned (1) statement. )

agent ; which is stated in aforementioned (1) where (12) Ar<sub><sup>1</sup></sub> other than R is heteroaromatic group of optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally substitutable phenyl group or R

agent ; which is stated in aforementioned (1) where (13) Ar<sub><sup>1</sup></sub> is optionally substitutable phenyl group other than R

(14) R -Y-Ar<sub><sup>2</sup></sub> agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a (Y and Ar<sub><sup>2</sup></sub> show same meaning as aforementioned (1) statement. )

(15) Y bond , optionally substitutable C<sub><sup>1- 4</sup></sub>alkylene , optionally substitutable C<sub><sup>2- 4</sup></sub>alkenylene , -O-, -S-, -O-CH<sub><sup>2</sup></sub>-, -CH<sub><sup>2</sup></sub>-O-, -S-CH<sub><sup>2</sup></sub>-, -CH<sub><sup>2</sup></sub>-S-, -CO-NR<sub><sup>3</sup></sub>-, -NR<sub><sup>3</sup></sub>-CO-, -SO<sub><sup>2</sup></sub>-NR<sub><sup>3</sup></sub>- or -NR<sub><sup>3</sup></sub>-SO<sub><sup>2</sup></sub>- agent ; which is stated in the aforementioned (1) which is a (R<sub><sup>3</sup></sub> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . )

(16) Y -O- or -S- agent ; which is stated in the aforementioned (1) which is

(17) Ar<sub><sup>2</sup></sub> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

agent ; which is stated in aforementioned (1) where (18) Ar<sub><sup>2</sup></sub> is optionally substitutable phenyl group , optionally substitutable pyridyl group , optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

agent ; which is stated in aforementioned (1) which is a prevention and treatment agent of (19) heart failure

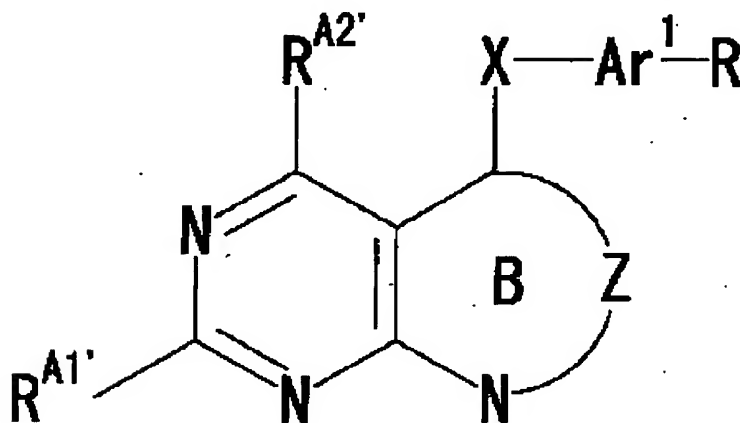
(20)前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるGRK阻害方法;

(21)前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防治療方法;

(22)GRK阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用;(23)心不全の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用;

(24)式(1')

[化12]



[式中、 $R^{A1'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{A2'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基(但し、 $R^{A1'}$ が水素原子のとき、 $R^{A2'}$ はアミノ基でない)を示し、Zは置換されていてもよい2ないし4個の直鎖状の $C_{1-3}$ 炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、Xは置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレン、置換されていてもよい $C_{2-4}$ アルケニレン、 $-NR^1-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)m-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1-$ 、 $-NR^1-CO-NR^2-$ 、 $-NR^1-SO_2-$ または $-SO_2-NR^1-$ (mは0ないし2の整数を示し、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されてい

compound or its salt, which is stated in (20) aforementioned (1) or GRK inhibition method; in mammal which designates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal as feature

compound or its salt, which is stated in (21) aforementioned (1) or prevention and treatment method; of heart failure in mammal which designates that effective amount of prodrug is prescribed to mammal as feature

compound or its salt, which is stated in aforementioned (1) for producing the (22) GRK inhibitor or use of prodrug; compound or its salt, which is stated in the aforementioned (1) for producing prevention and treatment agent of (23) heart failure or use of prodrug;

(24) Formula (1')

[Chemical Formula 12]

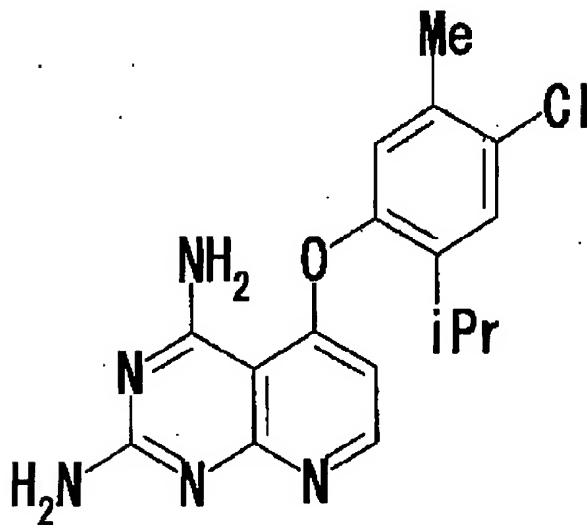
compound which is displayed with {In Formula,  $R^{A1'}$  hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, sulfinyl group, which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted,  $R^{A2'}$  hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, which is substituted sulfinyl group, which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group (However, when  $R^{A1'}$  is hydrogen atom,  $R^{A2'}$  is not amino group.) which is substituted, Z to show the  $C_{1-4}$  hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain, as for ring B furthermore as for optionally substitutable, X optionally substitutable  $C_{1-4}$  alkylene, optionally substitutable  $C_{2-4}$  alkenylene,  $-NR^{1-}$ ,  $-CO-$ ,  $-S(O)m-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^{1-}CO-$ ,  $-CO-NR^{1-}$ ,  $-NR^{1-}CO-NR^{2-}$ ,  $-NR^{1-}SO_2-$  or  $-SO_2-NR^{1-}$  (m is 0 or 1 or 2 integer showing,  $R^1$  and  $R^2$  are respectively hydrogen atom, substitutable

てもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、 $\text{Ar}^1$  は R 以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基または R 以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R は水素原子または  $-\text{Y}-\text{Ar}^2$  (Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示し、 $\text{Ar}^2$  は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。)で表される化合物(但し)

$-\text{NR}^{\sup 1}-\text{CO}-\text{NR}^{\sup 2}-$ ,  
 $-\text{NR}^{\sup 1}-\text{SO}^{\sub 2}-$  or  
 $-\text{SO}^{\sub 2}-\text{NR}^{\sup 1}-$  (m shows integer of 0 or 2,  $\text{R}^{\sup 1}$  and  $\text{R}^{\sup 2}$  show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ) showing,  $\text{Ar}^{\sup 1}$  other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or  $-\text{Y}-\text{Ar}^{\sup 2}$  shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6,  $\text{Ar}^{\sup 2}$  shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group . ) . } (However)

【化 13】

[Chemical Formula 13]

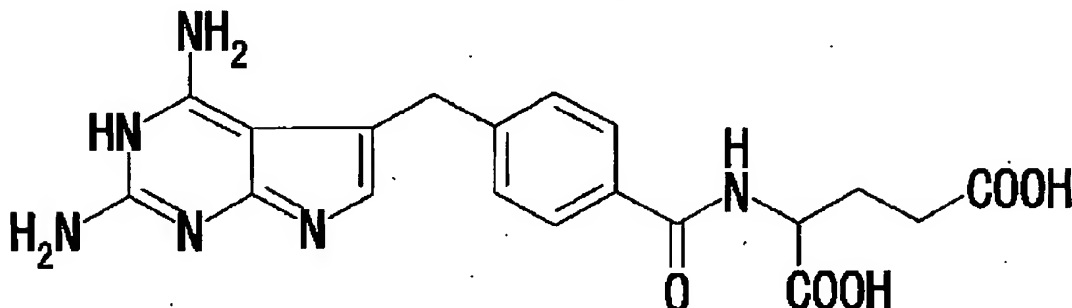


〔式中、iPrは iso-プロピルを示し、Meはメチルを示す〕、

{In Formula, iPr shows iso-propyl, Me shows methyl }

【化 14】

[Chemical Formula 14]

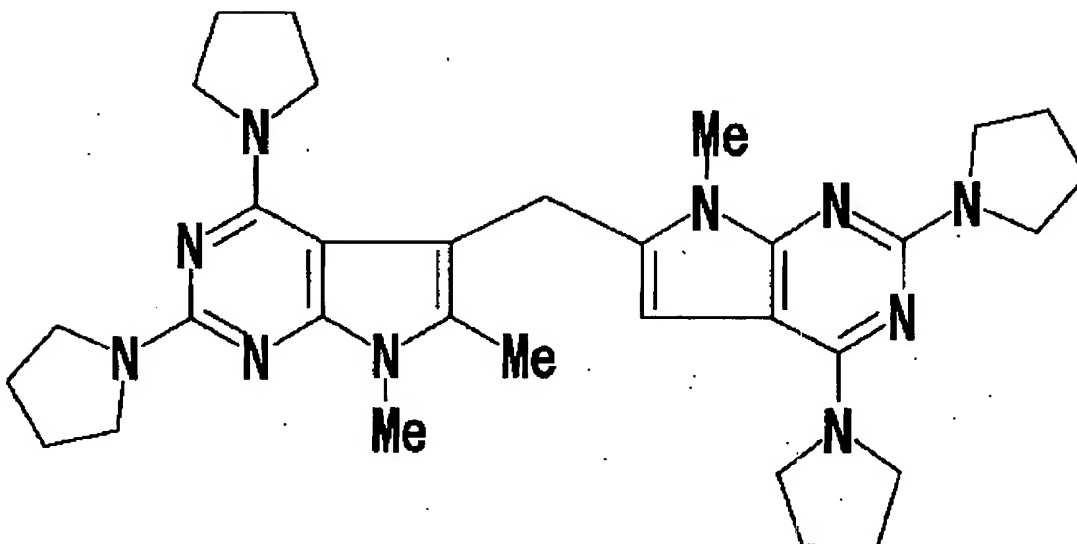


および

And

【化 15】

[Chemical Formula 15]



[式中、Me はメチルを示す]を除く)またはその塩;(25)前記(24)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

{In Formula, Me shows methyl } is excluded) prodrug ; of compound or its salt which is stated in the or its salt ; (25) aforementioned (24)

(26)前記(24)記載の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬;

compound or its salt , which is stated in (26) aforementioned (24) or pharmaceutical ; which contains prodrug

(27)R<sup>A1'</sup>が置換されていてもよいアルキル基である前記(24)記載の化合物;

compound ; which is stated in aforementioned (24) where (27) R<sup>A1'</sup> is optionally substitutable alkyl group

(28)R<sup>A1'</sup>がメチルである前記(24)記載の化合物;

compound ; which is stated in aforementioned (24) where (28) R<sup>A1'</sup> is methyl

(29)R<sup>A2'</sup>が水素原子である前記(24)記載の化合物;

compound ; which is stated in aforementioned (24) where (29) R<sup>A2'</sup> is hydrogen atom

(30)2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-または(N)-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す]である前記(24)記載の化合物;

(30) 2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>- , (N) =CH- or (N) -CH= the compound ; which is stated in aforementioned (24) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

(31)2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-(N)-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)=CH-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す]である前記(24)記載の化合物;

(31) 2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , (N) =CH-CH<sub>2</sub>- , (N) -CH=CH- (N) -CH<sub>2</sub>-CH= or (N) =CH-CH= compound ; which is stated in aforementioned (24) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

(32)2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基が (N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH=CH-CH<sub>2</sub>-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-、(N)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=、(N)=CH-CH=CH-、(N)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=または(N)-CH=CH-CH=[(N)は環 B の窒素原子を示す]

(32) 2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , (N) =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , (N) -CH=CH-CH<sub>2</sub>- , (N) -CH<sub>2</sub>-CH=CH- , (N) -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= , (N) =CH-CH=CH- , (N) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N) -CH=CH-CH= compound ; which is stated in aforementioned (24) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

示す]である前記(24)記載の化合物;

(33)環 B が窒素原子上に置換基を有する環である前記(24)記載の化合物;

(34)環 B が、窒素原子に隣接する炭素原子がオキソ基で置換されていない環である前記(24)記載の化合物;

(35)X が置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、-NR<sup>1</sup>、-O-または-CO-NR<sup>1</sup>-(R<sup>1</sup>は前記(24)記載と同意義を示す)である前記(24)記載の化合物;

(36)Ar<sup>1</sup>がR以外に置換されていてもよいフェニル基またはR以外に置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基である前記(24)記載の化合物;

(37)Ar<sup>1</sup>がR以外に置換されていてもよいフェニル基である前記(24)記載の化合物;

(38)Rが-Y-Ar<sup>2</sup>(YおよびAr<sup>2</sup>は前記(24)記載と同意義を示す)である前記(24)記載の化合物;

(39)Yが結合手、置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン、置換されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニレン、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-または-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-(R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)である前記(24)記載の化合物;

(40)Yが-O-または-S-である前記(24)記載の化合物;

(41)Ar<sup>2</sup>が置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基である前記(24)記載の化合物;

(42)Ar<sup>2</sup>が置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいチアゾリル基である前記(24)記載の化合物;

-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, (N)

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, (N)

=CH-CH=CH-, (N) =CH-CH<sub>2</sub>-CH= or (N)

-CH=CH-CH= compound; which is stated in aforementioned (24) which is a { (N) shows nitrogen atom of ring B }

compound; which is stated in aforementioned (24) which is a ring where (33) ring B has substituent on nitrogen atom

(34) ring B, adjacent carbon atom being oxo group in nitrogen atom, compound; which is stated in aforementioned (24) which is a unsubstituted ring

(35) X optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene, -NR<sup>1</sup>-, -O- or -CO-NR<sup>1</sup>- compound; which is stated in the aforementioned (24) which is a (R<sup>1</sup> shows same meaning as aforementioned (24) statement.)

compound; which is stated in aforementioned (24) where (36) Ar<sup>1</sup> other than R is heteroaromatic group of optionally substitutable 5 or 6 members other than optionally substitutable phenyl group or R

compound; which is stated in aforementioned (24) where (37) Ar<sup>1</sup> is optionally substitutable phenyl group other than R

(38) R -Y-Ar<sup>2</sup> compound; which is stated in aforementioned (24) which is a (Y and Ar<sup>2</sup> show same meaning as aforementioned (24) statement.)

(39) Y bond, optionally substitutable C<sub>1-4</sub>alkylene, optionally substitutable C<sub>2-4</sub>alkenylene, -O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- or -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- compound; which is stated in the aforementioned (24) which is a (R<sup>3</sup> shows hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group.)

(40) Y -O- or -S- compound; which is stated in the aforementioned (24) which is

(41) Ar<sup>2</sup> optionally substitutable phenyl group or substituted phenyl group compound; which is stated in aforementioned (24) which is a heteroaromatic group of 5 or 6 members which are possible to be done

compound; which is stated in aforementioned (24) where (42) Ar<sup>2</sup> is optionally substitutable phenyl group, optionally substitutable pyridyl group, optionally substitutable thienyl group or optionally substitutable thiazolyl group

(43)2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;(-)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;3-[[4-[[5-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-アミン;6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン;またはその塩もしくはそのプロドラッグ;などに関する。]

## 【0005】

前記式中、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の「ピリミジン環」が有していてもよい置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、シアノ基、ニトロ基等(好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基等)が挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に 1 ないし 2 個(好ましくは 1 個)置換していてもよい。

環 A としては、式

## 【化 16】

thiazolyl group

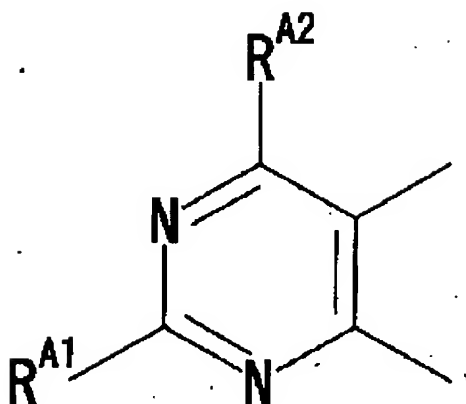
(43) 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2-methyl -N- [2 - [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; (-) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2- [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- (2 -morpholino ethyl ) acetamide ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide ;3- [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;2- methyl -N- [3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3-oxazole -4- yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydro pyrimidoazepin ] - 5 -amine ;6- (3 -chlorophenoxy ) - 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro pyrimidoazepin ] - 5 -yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on ;or its salt or it regards prodrug ; etc. ]

## 【0005】

for example optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group , optionally substitutable acyl group , optionally substitutable amino group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl group , which is substituted sulfonyl group , halogen atom which is substituted (preferably chlorine , bromine etc such as example and fluorine , chlorine , bromine , iodine ) , be able to list (preferably , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable amino group , optionally substitutable hydroxyl group , optionally substitutable thiol group , sulfinyl group , which is substituted sulfonyl group etc which is substituted) such as cyano group , nitro group in aforementioned Formula, as substituent "pyrimidine ring " of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A has been allowed to have possessed, as for these substituent in substitutable desired position 1 or 2(preferably 1 ) optionally substitutable .

As ring A , formula

[Chemical Formula 16 ]



[R<sup>A1</sup> および R<sup>A2</sup> がそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示す。]で表されるピリミジン環が好ましい。

ここで、R<sup>A1</sup> としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、置換されていてもよいアルキル基など)などが好ましく、なかでも、メチル、アミノ(好ましくは、メチルなど)などが好ましく用いられる。

また、R<sup>A2</sup> としては、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基、置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、水素原子、置換されていてもよいアルキル基など)などが好ましく、なかでも、水素原子などが好ましく用いられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族鎖状炭化水素基、脂環式炭化水素基(非芳香族環状炭化水素基)、アリール基(芳香族炭化水素基)等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖状炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の

pyrimidine ring which is displayed with {sulfinyl group, where R<sup>A1</sup> and R<sup>A2</sup> are substituted hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, respectively sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted is shown. } is desirable.

Here, optionally substitutable alkyl group, optionally substitutable amino group (Such as preferably, optionally substitutable alkyl group) etc is desirable as R<sup>A1</sup>, can use methyl, amino (Such as preferably, methyl) etc desirably even among them.

In addition, hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, which is substituted sulfinyl group, which is substituted sulfonyl group, optionally substitutable amino group (Such as preferably, hydrogen atom, optionally substitutable alkyl group) etc which is substituted is desirable as R<sup>A2</sup>, can use hydrogen atom etc desirably even among them.

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A you can list the for example fluorine, chlorine, bromine, iodine etc "halogen atom" as.

In "optionally substitutable hydrocarbon group" as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A the for example aliphatic chain type hydrocarbon group, alicyclic hydrocarbon group (nonaromatic ring hydrocarbon group), you can list aryl group (aromatic hydrocarbon group) etc "hydrocarbon group" as.

As example of hydrocarbon group you can list aliphatic hydrocarbon group of for example alkyl group, alkenyl group, alkynyl group or other straight or branched chain

脂肪族炭化水素基が挙げられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、3,3-ジメチルプロピル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の  $C_{1-10}$  アルキル基 (好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル等)等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の  $C_{2-6}$  アルケニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の  $C_{2-6}$  アルキニル基が挙げられる。

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の  $C_{3-9}$  シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の  $C_{3-9}$  シクロアルケニル基等が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の  $C_{4-6}$  シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基

"aliphatic chain type hydrocarbon group" as.

Here, you can list for example methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-methylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylpropyl, 2-ethylbutyl, nheptyl, 1-methylheptyl, 1-ethylhexyl, n-octyl, 1-methylheptyl, nonyl or other  $C_{1-10}$  alkyl group (preferably  $C_{1-6}$  alkyl etc) etc as alkyl group.

As alkenyl group, you can list for example vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl or other  $C_{2-6}$  alkenyl group etc.

As alkynyl group, you can list for example ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl or other  $C_{2-6}$  alkynyl group.

As example of hydrocarbon group you can list for example cycloalkyl group, cycloalkenyl group, cycloalkadienyl basic or other saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group "alicyclic hydrocarbon group" as.

Here, you can list for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl or other  $C_{3-9}$  cycloalkyl etc "cycloalkyl group" as.

"cycloalkenyl group" As, you can list for example 2-cyclopentene-1-yl, 3-cyclopentene-1-yl, 2-cyclohexene-1-yl, 3-cyclohexene-1-yl, 1-cyclobutene-1-yl, 1-cyclopentene-1-yl, 1-cyclohexene-1-yl, 1-cycloheptene-1-yl or other  $C_{3-9}$  cycloalkenyl group etc.

"cycloalkadienyl basis" As, you can list for example 2,4-cyclopentadiene-1-yl, 2,4-cyclohexadiene-1-yl, 2,5-cyclohexadiene-1-yl or other  $C_{4-6}$  cycloalkadienyl basis etc.

As example of hydrocarbon group you can list monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon hydrogen group



が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C<sub>6-14</sub> アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール基等が特に好ましい。

また、炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、前記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる同一または異なった 2~3 個の基(好ましくは 2 種以上の基)の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

#### 【0006】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、

例えば、

(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、

低級(C<sub>2-6</sub>)アルケニルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、

(ii) ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、

(iii) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C<sub>1-3</sub> アルキレンジオキシ基など)、

(iv) ニトロ基、

(v) シアノ基、

チオシアノ基、

(vi) ヒドロキシ基、

チオール基、

オキシ基、

チオキシ基、

(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、

フェノキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、

"aryl group" as, for example phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl or other C<sub>6-14</sub> aryl group etc is desirable, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other C<sub>6-10</sub> aryl group etc especially is desirable even among them.

In addition, as example of hydrocarbon group, 1 and 2-dihydro naphthyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydro naphthyl, indenyl, dihydro benzo cyclo heptenyl, fluorenyl or other way, before you can list alicyclic hydrocarbon group and same it is chosen from aromatic hydrocarbon group or as for forks which are induced from condensation of basic (Basis of preferably 2 kinds or more) 2-3 it differs tricyclic hydrocarbon group etc which was inscribed.

#### 【0006】

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A as substituent the "hydrocarbon group" in "optionally substitutable hydrocarbon group" has been allowed to have possessed,

for example

(i) halogenation lower alkyl group, which is possible to be done

lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl group,

lower (C<sub>2-6</sub>) alkenyl oxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl group,

(ii) halogen atom (Such as for example fluoro, chloro, bromo, iodo),

(iii) lower alkylene dioxy group (Such as for example methylene dioxy, ethylene dioxy or other C<sub>1-3</sub> alkylene dioxy group),

(iv) nitro group,

(v) cyano group,

thio cyano group,

(vi) hydroxyl group,

thiol group,

oxo group,

thioxo basis,

(vii) halogenation lower alkoxy group, which is possible to be done

lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy group,

phenoxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy group,

(viii)低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基など)、

C<sub>3-6</sub> シクロアルキルオキシ基、

(ix)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-カルボニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

カルボキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

ヒドロキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

フェノキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、

(x)アミノ基、

(xi)モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基など)、

(xii)ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基など)、

(xiii)1 個の窒素原子以外に窒素原子、

酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、5-オキソ-1-ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、サクシニミド、1-ピラゾリル、5-オキソ-1-ピラゾリニルなど;また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタルイミドなどを形成していてもよく、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等を置換基として 1 ないし 2 個有していてもよい)、

5 乃至 7 員環状アミノカルボニル基(5 乃至 7 員環状アミノの具体例は前記と同様)、

5 乃至 7 員環状アミノカルボニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基(5 乃至 7 員環状アミノの具体例は前記と同様)、

(viii) lower cycloalkyl group (Such as for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or other C<sub>3-6</sub> cycloalkyl group),

C<sub>3-6</sub> cycloalkyl oxy group,

(ix) halogenation lower alkyl thio group, which is possible to be done

lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

lower (C<sub>1-6</sub>) alkoxy -carbonyl -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

carboxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

hydroxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

phenoxy -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl thio group,

(x) amino group,

(xi) mono lower alkyl amino group (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino or other mono C<sub>1-6</sub> alkyl amino group),

(xii) di- lower alkyl amino group (Such as for example dimethylamino, diethyl amino or other di- C<sub>1-6</sub> alkyl amino group),

(xiii) Other than nitrogen atom of 1 nitrogen atom,

1 to 3 heteroatom which is chosen from oxygen atom and sulfur atom child 5 to 7-member ring amino group which it is possible to have possessed (for example pyrrolidino, 5-oxo-1- pyrrolidinyl, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation), succinimide, 1- pyrazolyl, 5-oxo-1- pyrazolidinyl etc; and, said cyclic amino group, benzene ring condensing, mayform phthalimide etc, lower alkyl (Example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other C<sub>1-6</sub> alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl, phenethyl or other C<sub>7-10</sub> aralkyl etc), aryl (Example and phenyl, 1- naphthyl, 2- naphthyl or other C<sub>6-10</sub> aryl etc), with the formyl, alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub> alkanoyl etc) etc as substituent 1 or 2 to have possessed is possible),

5 to 7-member ring amino carbonyl group (As for embodiment of 5 to 7-member ring amino similarity to description above),

5 to 7-member ring amino carbonyl -lower (C<sub>1-6</sub>) alkyl group (As for embodiment of 5 to 7-member ring amino similarity to description above),

5 乃至 7 員環状アミノ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル-カルボニル基(5 乃至 7 員環状アミノの具体例は前記と同様)、

(xiv)低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどの C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルアミノ基など)、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル-カルボニルアミノ基、

ベンゾイルアミノ基、

ナフトイルアミノ基、

(xv)アミノカルボニルオキシ基、

(xvi)モノ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシなどのモノ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-アミノ基、

ヒドロキシ-アミノ基(-NH-OH)、

低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ-イミノ基、

ヒドロキシ-イミノ基(=N-OH)、

(xvii)ジ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなどのジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ-カルボニルオキシ基など)、

(xviii)低級アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどの C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ基など)、

(xix)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなどの C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル基など)、

C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub> アルキル基、

(xx)カルボキシル基、

カルボキシ-C<sub>1-6</sub> アルキル基、

(xxi)ホルミル、

低級アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどの C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル基など)、

低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなどの C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ基など)、

5 to 7-member ring amino -lower (C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

(xiv ) lower alkyl -carbonyl amino group (Such as for example acetylamino , propanoyl amino , butyryl amino or other C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

lower (C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

benzoyl amino group ,

naphthoyl amino group ,

(xv ) amino carbonyl oxy group ,

(xvi ) mono lower alkyl amino -carbonyl oxy group (Such as for example methylamino carbonyl oxy , ethylamino carbonyl oxy or other mono C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

lower (C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

hydroxy -amino group (-NH-OH ) ,

lower (C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

hydroxy -imino group (=N- OH ) ,

(xvii ) di- lower alkyl amino -carbonyl oxy group (Such as for example dimethylamino carbonyl oxy , diethyl amino carbonyl oxy or other di- C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

(xviii ) lower alkyl sulfonyl amino group (Such as for example methyl sulfonyl amino , ethyl sulfonyl amino , propyl sulfonyl amino or other C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

(xix ) lower alkoxy -carbonyl group (Such as for example methoxycarbonyl , ethoxy carbonyl , propoxy carbonyl , isobutoxy carbonyl or other C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

(xx ) carboxyl group ,

carboxy -C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

(xxi ) formyl ,

lower alkyl -carbonyl group (Such as for example methyl carbonyl , ethyl carbonyl , butyl carbonyl or other C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

lower alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example methyl carbonyl oxy , ethyl carbonyl oxy , butyl carbonyl oxy or other C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

-カルボニルオキシ基など)、

C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、

(xxii)低級シクロアルキル-カルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどの C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基など)、

低級シクロアルキル-カルボニルオキシ(例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロブチルカルボニルオキシ、シクロペンチルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシなどの C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxiii)カルバモイル基、

カルバモイルオキシ基、

カルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(xxiv)モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイルなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、

モノ-低級アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、プロピルカルバモイルオキシ、ブチルカルバモイルオキシなどのモノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基など)、

モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(xxv)ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、

ジ-低級アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、ジエチルカルバモイルオキシ、ジブチルカルバモイルオキシなどのジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ基など)、

ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(xxvi)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどの C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基など)、

(xxvii)低級シクロアルキルスルホニル(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなどの C<sub>3-6</sub>シクロアルキルスルホニルなど)、

C<sub>1-6</sub>alkoxy -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group ,

(xxii ) lower cycloalkyl -carbonyl (Such as for example cyclopropyl carbonyl , cyclobutyl carbonyl , cyclopentyl carbonyl , [shikurohekishirukaruboniru ] or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl -carbonyl group ),

lower cycloalkyl -carbonyl oxy (Such as for example cyclopropyl carbonyl oxy , cyclobutyl carbonyl oxy , cyclopentyl carbonyl oxy , [shikurohekishirukaruboniruokishi ] or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl -carbonyl oxy group ),

(xxiii ) carbamoyl group ,

carbamoyl oxy group ,

carbamoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxiv ) mono lower alkyl -carbamoyl group (Such as for example methyl carbamoyl , ethyl carbamoyl , propyl carbamoyl , butyl carbamoyl or other mono C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ),

mono lower alkyl -carbamoyl oxy group (Such as for example methyl carbamoyl oxy , ethyl carbamoyl oxy , propyl carbamoyl oxy , butyl carbamoyl oxy or other mono C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl oxy group ),

mono C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxv ) di- lower alkyl -carbamoyl group (Such as for example diethyl carbamoyl , dibutyl carbamoyl or other di- C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ),

di- lower alkyl -carbamoyl oxy group (Such as for example diethyl carbamoyl oxy , dibutyl carbamoyl oxy or other di- C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group oxy ),

di- C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

(xxvi ) lower alkyl sulfonyl group (Such as for example methyl sulfonyl , ethyl sulfonyl , propyl sulfonyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl sulfonyl group ),

(xxvii ) lower cycloalkyl sulfonyl (for example [shikuropenchirusuruhoniru ] , such as [shikurohekishirusuruhoniru ] or other C<sub>3-6</sub>cycloalkyl sulfonyl ),

(xxviii)フェニル基、

(xxix)ナフチル基、

(xxx)モノ-フェニル-低級アルキル基(例えばベンジル、フェニルエチルなどのモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基など)、

モノ-フェニル-低級アルキルオキシ基(例えばベンジロキシなどのモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキルオキシ基など)、

モノ-フェニル-低級( $C_{1-6}$ )アルキルオキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルキル基、

フェニル-低級アルケニル基(例えば、フェニル- $C_{2-6}$ アルケニル基など)、

フェニル-低級( $C_{1-6}$ )アルキルオキシカルボニル、  
フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、

フェニル- $C_{2-6}$ アルケニル-カルボニル基、

(xxxi)ジ-フェニル-低級アルキル基(例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基など)、

ジ-フェニル-低級アルキルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルオキシなどのジ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキルオキシ基など)、

ジ-フェニル-低級( $C_{1-6}$ )アルキルオキシ-低級( $C_{1-6}$ )アルキル基、

(xxxii)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxxiii)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基など)、

(xxxiv)フェノキシ基、

フェニルチオ基、

フェノキシ- $C_{1-6}$ アルキル基、

フェニルチオ- $C_{1-6}$ アルキル基、

(xxxv)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えばフェニルメチルカルボニル、フェニルエチルカルボニルなどのモノ-フェニル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基など)、

(xxxvi)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基(例えば、ジフェニルメチルカルボニル、ジフェニル

(xxviii) phenyl group ,

(xxix) naphthyl group ,

(xxx) mono phenyl -lower alkyl group (Such as for example benzyl , phenylethyl or other mono phenyl - $C_{1-6}$ alkyl group ),

mono phenyl -lower alkyloxy group (Such as for example benzyloxy or other mono phenyl - $C_{1-6}$ alkyloxy group ),

mono phenyl -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl oxy -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl group ,

phenyl -lower alkenyl group (Such as for example phenyl - $C_{2-6}$ alkenyl group ),

phenyl -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl oxycarbonyl ,

phenyl - $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl group ,

phenyl - $C_{2-6}$ alkenyl -carbonyl group ,

(xxxi) diphenyl -lower alkyl group (Such as for example diphenylmethyl , biphenyl ethyl or other diphenyl - $C_{1-6}$ alkyl group ),

diphenyl -lower alkyloxy group (Such as for example diphenylmethyl oxy or other diphenyl - $C_{1-6}$ alkyloxy group ),

diphenyl -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl oxy -lower ( $C_{1-6}$ ) alkyl group ,

(xxxii) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example phenylmethyl carbonyl oxy , phenylethyl carbonyl oxy or other mono phenyl - $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl oxy group ),

(xxxiii) diphenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group (Such as for example diphenylmethyl carbonyl oxy , biphenyl ethyl carbonyl oxy or other diphenyl - $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl oxy group ),

(xxxiv) phenoxy group ,

phenylthio group ,

phenoxy - $C_{1-6}$ alkyl group ,

phenylthio - $C_{1-6}$ alkyl group ,

(xxxv) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl group (Such as for example phenylmethyl carbonyl , phenylethyl carbonyl or other mono phenyl - $C_{1-6}$ alkyl -carbonyl group ),

(xxxvi) diphenyl -lower alkyl -carbonyl group (Such as for example diphenylmethyl carbonyl , biphenyl ethyl carbonyl or

ルエチルカルボニルなどのジ-フェニル- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基など)、

(xxxvii)ベンゾイル基、

ベンゾイルオキシ基、

ベンゾイル- $C_{1-6}$  アルキル基、

ベンゾイル- $C_{1-6}$  アルコキシ基、

ジ-ベンゾイル- $C_{1-6}$  アルキル基、

ジ-ベンゾイル- $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(xxxviii)フェノキシカルボニル基、

(xxxix)(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル、ジフェネチルカルバモイル、ジフェニルプロピル-カルバモイルなどの(モノまたはジ)フェニル- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基など)、

N-(フェニル-低級アルキル)-N-(低級アルキル)-カルバモイル基(例えば、N-ベンジル-N-メチル-カルバモイル、N-フェネチル-N-メチル-カルバモイルなどのN-(フェニル- $C_{1-6}$  アルキル)-N-( $C_{1-6}$  アルキル)-カルバモイル基など)、

(モノまたはジ)フェニル-低級アルケニル-カルバモイル基(例えば、フ(モノまたはジ)フェニル- $C_{2-6}$  アルケニル-カルバモイル基など)、

アミノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、

モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、

ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基、

(xxxx)フェニルカルバモイル基、

ナフチルカルバモイル基、

テトラヒドロナフチルカルバモイル基、

(xxxxi)フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、フェニル-メチルカルボニルアミノ、フェニル-エチルカルボニルアミノなどのフェニル- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノなど)、

ジフェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、ジフェニル-メチルカルボニルアミノ、ジフェニル-エチルカルボニルアミノなどのジフェニル- $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノなど)、

(xxxixii)フェニル-低級アルキルアミノ(例えば、フェニル-メチルアミノ、フェニル-エチルアミノなどのフェニル- $C_{1-6}$  アルキルアミノなど)、

other diphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl group ),

(xxxvii ) benzoyl group ,

benzoyl oxy group ,

benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkoxy group ,

di- benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkyl group ,

di- benzoyl -C<sub>1-6</sub>alkoxy group ,

(xxxviii ) phenoxy carbonyl group ,

(xxxix ) (mono or di ) phenyl -lower alkyl -carbamoyl group (Such as for example benzyl carbamoyl , phenethyl carbamoyl , dibenzyl carbamoyl , di phenethyl carbamoyl , biphenyl propyl -carbamoyl or other (mono or di ) phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ),

N- (phenyl -lower alkyl ) -N- (lower alkyl ) -carbamoyl group (for example N- benzyl -N- methyl -carbamoyl , N- phenethyl -N- methyl -carbamoyl or other N- (phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl ) -N- (C<sub>1-6</sub>alkyl ) such as -carbamoyl group ),

(mono or di ) phenyl -lower alkenyl -carbamoyl group (Such as for example [fu ] (mono or di ) phenyl -C<sub>2-6</sub>alkenyl -carbamoyl group ),

amino -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ,

mono C<sub>1-6</sub>alkyl amino -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ,

di- C<sub>1-6</sub>alkyl amino -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbamoyl group ,

(xxxx ) phenyl carbamoyl group ,

naphthyl carbamoyl group ,

tetrahydro naphthyl carbamoyl group ,

(xxxxi ) phenyl -lower alkyl -carbonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl carbonyl amino , phenyl -ethyl carbonyl amino or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl amino ),

biphenyl -lower alkyl -carbonyl amino group (Such as for example biphenyl -methyl carbonyl amino , biphenyl -ethyl carbonyl amino or other biphenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl -carbonyl amino ),

(xxxixii ) phenyl -lower alkyl amino (Such as for example phenyl -methylamino , phenyl -ethylamino or other phenyl -C<sub>1-6</sub>alkyl amino ),

フェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub> アルキル、

フェニルアミノ、

(xxxxiii) フェニル-低級アルキルスルホニル基 (例えば、フェニル-メチルスルホニル、フェニル-エチルスルホニルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基など)、

フェニルスルホニル-低級アルキル基 (例えば、フェニルスルホニル-メチル、フェニルスルホニル-エチルなどのフェニルスルホニル-C<sub>1-6</sub> アルキル基など)、

(xxxxiv) フェニルスルホニル基、

フェニルスルフィニル基、

(xxxxv) フェニル-低級アルキルスルフィニル基 (例えば、フェニル-メチルスルフィニル、フェニル-エチルスルフィニルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル基など)、

(xxxxvi) フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、フェニル-メチルスルホニルアミノ、フェニル-エチルスルホニルアミノなどのフェニル-C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ基など)、

(xxxxvii) フェニルスルホニルアミノ基、

(xxxxviii) C<sub>1-4</sub> アルキル-カルボニル、

カルボニル-C<sub>1-4</sub> アルキル、

カルボニル、

カルボニルオキシ、

カルボニルアミノ、

カルバモイル、

C<sub>1-4</sub> アルキレンアミノ、

C<sub>1-4</sub> アルキレンオキシ、

C<sub>1-4</sub> アルキレンチオ、

C<sub>1-4</sub> アルキレンなどを介して結合していてもよい「複素環基」(例、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なものなど; 好ましくは、ピリジル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリルなどの 5 ないし 6 員の複素環基など)、

(xxxxix) 低級(C<sub>1-4</sub>) アルキレンを介して結合していてもよい「置換されていてもよいチオール基」(例、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいチオール基」と同様なものなど)および(xxxx

phenyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl amino -C<sub>1- 6</sub>alkyl ,

phenylamino ,

(xxxxiii ) phenyl -lower alkyl sulfonyl group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl , phenyl -ethyl sulfonyl or other phenyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl sulfonyl group ),

phenyl sulfonyl -lower alkyl group (Such as for example phenyl sulfonyl -methyl , phenyl sulfonyl -ethyl or other phenyl sulfonyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl group ),

(xxxxiv ) phenyl sulfonyl group ,

phenyl-sulfinyl group ,

(xxxxv ) phenyl -lower alkyl sulfinyl group (Such as for example phenyl -methyl sulfinyl , phenyl -ethyl sulfinyl or other phenyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl sulfinyl group ),

(xxxxvi ) phenyl -lower alkyl sulfonyl amino group (Such as for example phenyl -methyl sulfonyl amino , phenyl -ethyl sulfonyl amino or other phenyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl sulfonyl amino group ),

(xxxxvii ) phenyl sulfonyl amino group ,

(xxxxviii ) C<sub>1- 4</sub>alkyl -carbonyl ,

carbonyl -C<sub>1- 4</sub>alkyl ,

carbonyl ,

carbonyl oxy ,

carbonyl amino ,

carbamoyl ,

C<sub>1- 4</sub>alkylene amino ,

C<sub>1- 4</sub>alkylene oxy ,

C<sub>1- 4</sub>alkylene thio ,

Through C<sub>1- 4</sub>alkylene etc, it is possible to have connected, "heterocyclic group " (In "optionally substitutable heterocyclic group " such as example and as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A "heterocyclic group " with similar ones; such as heterocyclic group of preferably , pyridyl , thienyl , furil , tetrahydrofuryl or other 5 or 6 members ),

Through (xxxxix ) lower (C<sub>1- 4</sub>) alkylene , it is possible to have connected, "optionally substitutable thiol group " (As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with example and ring A "optionally substitutable thiol group " with such as similar ones ) and

x)低級(C<sub>1-6</sub>)アルキレンを介して結合していてもよい「置換されていてもよいヒドロキシ基」(例、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様なものなど)

[該(vii)フェノキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、(ix)フェノキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、(xxviii)フェニル基、(xxix)ナフチル基、(xxx)モノ-フェニル-低級アルキル基、モノ-フェニル-低級アルキルオキシ基、モノ-フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、フェニル-低級アルケニル基、フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシカルボニル、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、フェニル-C<sub>2-6</sub>アルケニル-カルボニル基、(xxxi)ジ-フェニル-低級アルキル基、ジ-フェニル-低級アルキルオキシ基、ジ-フェニル-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルオキシ-低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、(xxxii)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、(xxxiii)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニルオキシ基、(xxxiv)フェノキシ基、フェニルチオ基、フェノキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基、(xxxv)モノ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基、(xxxvi)ジ-フェニル-低級アルキル-カルボニル基、(xxxvii)ベンゾイル基、ベンゾイルオキシ基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジ-ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(xxxviii)フェノキシカルボニル基、(xxxix)(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、N-(フェニル-低級アルキル)-N-(低級アルキル)-カルバモイル基、(モノまたはジ)フェニル-低級アルケニル-カルバモイル基、(モノまたはジ)フェニル-低級アルキル-カルバモイル基、(xxxx)フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基、テトラヒドロナフチルカルバモイル基、(xxxxi)フェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、ジフェニル-低級アルキル-カルボニルアミノ基、(xxxxii)フェニル-低級アルキルアミノ、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニルアミノ、(xxxxiii)フェニル-低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル-低級アルキル基、(xxxiv)フェニルスルホニル基、フェニルスルフィニル基、(xxxv)フェニル-低級アルキルスルフィニル基、(xxxvi)フェニル-低級アルキルスルホニルアミノ基、(xxxvii)フェニルスルホニルアミノ基および(xxxxviii)複素環基は、更に、例えば、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルなど)、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ

through (xxxxx) lower (C<sub>1- 6</sub>) alkylene, it is possible to have connected, "optionally substitutable hydroxyl group" (As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with example and ring A "optionally substitutable hydroxyl group" with such as similar ones)

[said (vii) phenoxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkoxy group, (ix) phenoxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl thio group, (xxviii) phenyl group, (xxix) naphthyl group, (xxx) mono phenyl -lower alkyl group, mono phenyl -lower alkyloxy group, mono phenyl -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl oxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl group, phenyl -lower alkenyl group, phenyl -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl oxycarbonyl, phenyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl -carbonyl group, phenyl -C<sub>2- 6</sub>alkenyl -carbonyl group, (xxxi) diphenyl -lower alkyl group, diphenyl -lower alkyloxy group, diphenyl -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl oxy -lower (C<sub>1- 6</sub>) alkyl group, (xxxii) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group, (xxxiii) diphenyl -lower alkyl -carbonyl oxy group, (xxxiv) phenoxy group, phenylthio group, phenoxy -C<sub>1- 6</sub>alkyl group, phenylthio -C<sub>1- 6</sub>alkyl group, (xxxv) mono phenyl -lower alkyl -carbonyl group, (xxxvi) diphenyl -lower alkyl -carbonyl group, (xxxvii) benzoyl group, benzoyl oxy group, benzoyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl group, benzoyl -C<sub>1- 6</sub>alkoxy group, di- benzoyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl group, di- benzoyl -C<sub>1- 6</sub>alkoxy group, (xxxviii) phenoxy carbonyl group, (xxxix) (mono or di) phenyl -lower alkyl -carbonyl group, N- (phenyl -lower alkyl) -N- (lower alkyl) -carbonyl group, (mono or di) phenyl -lower alkenyl -carbonyl group, (mono or di) phenyl -lower alkyl -carbonyl group, (xxxx) phenyl carbonyl group, naphthyl carbonyl group, tetrahydro naphthyl carbonyl group, (xxxxi) phenyl -lower alkyl -carbonyl amino group, biphenyl -lower alkyl -carbonyl amino group, (xxxvii) phenyl -lower alkyl amino, phenyl -C<sub>1- 6</sub>alkyl amino -C<sub>1- 6</sub>alkyl, phenylamino, (xxxviii) phenyl -lower alkyl sulfonyl group, phenyl sulfonyl -lower alkyl group, (xxxviii) phenyl sulfonyl group, phenyl sulfinyl group, (xxxv) phenyl -lower alkyl sulfinyl group, (xxxvi) phenyl -lower alkyl sulfonyl amino group, (xxxvii) phenyl sulfonyl amino group and (xxxviii) heterocyclic group, furthermore, lower alkyl which for example halogenation is possible to be done (Such as for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other C<sub>1- 6</sub>alkyl), the lower alkoxy which halogenation is possible to be done (Such as for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy or other C<sub>1- 6</sub>alkoxy), halogen atom (Such as for example fluoro, chloro, bromo, iodo), the hydroxy, benzyloxy, amino, mono lower alkyl amino (Such as for example methylamino, ethylamino, propyl amino or other mono C<sub>1- 6</sub>alkyl)



シ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの  $C_{1-6}$  アルコキシなど)、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノ-低級アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノなど)、ジ-低級アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノなど)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどの  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルなど)、ベンゾイル、フェニルなどから選ばれた 1 乃至 4 個の置換基を有していてもよい。]

などがあげられる。

また、環 A で示される「置換されていてもよいピリジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、それぞれ、 $C_{1-4}$  アルキル-カルボニル、カルボニル- $C_{1-4}$  アルキル、カルボニル、カルボニルオキシ、カルボニルアミノ、カルバモイル、 $C_{1-4}$  アルキレンアミノ、 $C_{1-4}$  アルキレンオキシ、 $C_{1-4}$  アルキレンチオ、 $C_{1-4}$  アルキレンなどを介して結合していてもよい、置換されていてもよいカルバモイル基(例、 $-(C=O)NR^xR^y$  [ $R^x$  および  $R^y$  はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $R^x$  および  $R^y$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基など)、置換されていてもよいスルファモイル基(例、 $-(SO_2)NR^xR^y$  [ $R^x$  および  $R^y$  はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 $R^x$  および  $R^y$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基など)、置換されていてもよいアミノ基(例、 $-NR^aR^b$  [ $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、 $R^a$  および  $R^b$  は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。]で表される基など)などであってもよい。

6</sub>alkyl amino), di- lower alkyl amino (Such as for example dimethylamino, diethyl amino or other di-  $C_{1-6}$ </sub>alkyl amino), lower alkyl -carbonyl which nitro, halogenation is possible to bedone (Such as for example methyl carbonyl, ethyl carbonyl, butyl carbonyl or other  $C_{1-6}$ </sub>alkyl -carbonyl), optionally substituted ring of 1 to 4 which is chosen from benzoyl, phenyl etc aregood. ]

Such as is listed.

In addition, for example respectively, through  $C_{1-4}$ </sub>alkyl -carbonyl, carbonyl - $C_{1-4}$ </sub>alkyl, carbonyl, carbonyl oxy, carbonyl amino, carbamoyl,  $C_{1-4}$ </sub>alkylene amino,  $C_{1-4}$ </sub>alkylene oxy,  $C_{1-4}$ </sub>alkylene thio,  $C_{1-4}$ </sub>alkylene etc, as the substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A as substituent "hydrocarbon group" in "optionally substitutable hydrocarbon group" has been allowed to have possessed, it is possible to have connected, optionally substitutable carbamoyl group (Example, - is displayed with  $(C=O)NR^{x'}R^{y'}$  [ $R^{x'}$  and  $R^{y'}$  show respective identical or different, hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group or optionally substitutable heterocyclic group, or the  $R^{x'}$  and  $R^{y'}$  with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group. ] such as group which), optionally substitutable sulfamoyl group (Example, - is displayed with  $(SO_2)NR^{x'}R^{y'}$  [ $R^{x'}$  and  $R^{y'}$  show respective identical or different, hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group or optionally substitutable heterocyclic group, or the  $R^{x'}$  and  $R^{y'}$  with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group. ] such as group which), it is good even with optionally substitutable amino group (Example,  $-NR^{a'}R^{b'}$  is displayed with [ $R^{a'}$  and  $R^{b'}$  show respective identical or different, hydrogen atom or optionally substitutable hydrocarbon group, or the  $R^{a'}$  and  $R^{b'}$  with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group. ] such as group which) etc.

前記式中、 $R^x$ および $R^y$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」と同様なものが挙げられる。

$R^x$ および $R^y$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「炭化水素基」および「複素環基」は、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxviii)の置換基などが挙げられる。

また、 $R^x$ および $R^y$ が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、など;また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxviii)の置換基などと同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$  アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の  $C_{7-10}$  アルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の  $C_{6-10}$  アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の  $C_{2-6}$  アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

前記式中、 $R^a$ および $R^b$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換

In aforementioned Formula, it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group " and in "optionally substitutable heterocyclic group " with the  $R^{<sup>x'</sup>}$  and  $R^{<sup>y'</sup>}$ , before as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "hydrocarbon group " and "heterocyclic group " as, "optionally substitutable hydrocarbon group " and in "optionally substitutable heterocyclic group ", "hydrocarbon group " and "heterocyclic group " with you can list similar ones.

It is shown "optionally substitutable hydrocarbon group " and in "optionally substitutable heterocyclic group " with  $R^{<sup>x'</sup>}$  and  $R^{<sup>y'</sup>}$ , it was illustrated as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A as this substituent, (i) - you can list substituent etc of (xxxviii) as substituent the "hydrocarbon group " to which "hydrocarbon group " and "heterocyclic group " optionally substituted ring is good to substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed.

In addition,  $R^{<sup>x'</sup>}$  and  $R^{<sup>y'</sup>}$  connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group " as, 5 to 7-member ring amino group (benzene ring it is possible to condense for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation), such as; and, the said cyclic amino group) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to have possessed, It was illustrated (i) - you can list similar ones to substituent etc of (xxxviii) etc, as substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A, but, lower alkyl (Example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other  $C_{<sub>1-6</sub>}$  alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl, phenethyl or other  $C_{<sub>7-10</sub>}$  aralkyl etc), aryl (Example and phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other  $C_{<sub>6-10</sub>}$  aryl etc), it can use formyl, alkanoyl (Example and acetyl or other  $C_{<sub>2-6</sub>}$  alkanoyl etc) etc desirably even among them.

In aforementioned Formula, in "optionally substitutable hydrocarbon group " which is shown with  $R^{<sup>a'</sup>}$  and  $R^{<sup>b'</sup>}$ , in "optionally substitutable hydrocarbon group " before as substituent of "optionally substitutable

されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

R<sup>a</sup>および R<sup>b</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

また、R<sup>a</sup>および R<sup>b</sup>が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、など;また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などと同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」上の「炭化水素基」としては、メチル、エチルなどの C<sub>1-6</sub> アルキル等が好ましく、その置換基としては、ヒドロキシ基等が特に好ましく用いられる。

[0007]

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1 乃至 5 個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)を有していてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-

pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "hydrocarbon group " as, "hydrocarbon group " with you can list similar ones.

It was illustrated as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with the for example ring A as this substituent , ( i ) - you can list substituent etc of (xxxxviii ) as the substituent "hydrocarbon group " to which "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " which is shown with R<sup>a'</sup> and R<sup>b'</sup> optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed.

In addition, R<sup>a'</sup> and R<sup>b'</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom , oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group " as, 5 to 7-member ring amino group (benzene ring it is possible to condense for example pyrrolidino , piperidino , piperazino , morpholino , thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation ) , such as; and, the said cyclic amino group ) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to have possessed, It was illustrated ( i ) - you can list similar ones to substituent etc of (xxxxviii ) etc, as substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A , but, lower alkyl (Example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t-butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl , phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl , 1-naphthyl , 2-naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), it can use formyl , alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub>alkanoyl etc) etc desirably even among them.

methyl , ethyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc is desirable on "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A "hydrocarbon group " as, especially can use hydroxyl group etc desirably as substituent .

[0007]

Description above "halogenation lower alkyl group which is possible to be done" as, you can list lower alkyl group (Such as for example methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , s-butyl , t-butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl group ) etc for example 1 to 5 has been allowed

ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C<sub>1-6</sub> アルキル基など)などがあげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどがあげられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1 乃至 5 個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)を有していてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの C<sub>1-6</sub> アルコキシ基など)などがあげられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1 乃至 5 個のハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)を有していてもよい低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどの C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基など)などがあげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。

#### 【0008】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種(好ましくは 1 ないし 2 種)を少なくとも 1 個(好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チ

to have possessed halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ), you can list methyl , chloromethyl , difluoromethyl , trichloromethyl , trifluoromethyl , ethyl , 2-bromoethyl , 2, 2, 2- trifluoroethyl , propyl , 3, 3, 3- trifluoropropyl group , isopropyl , butyl , 4, 4, 4- trifluoro butyl , isobutyl , s-butyl , t- butyl , pentyl , isopentyl , neopentyl , 5, 5, 5-trifluoro pentyl , hexyl , 6, 6, 6-trifluoro hexyl etc as embodiment .

Description above "halogenation lower alkoxy group which is possible to be done" as, you can list lower alkoxy group (Such as for example methoxy , ethoxy , propoxy , isopropoxy , n-butoxy , isobutoxy , s -butoxy , t- butoxy or other C<sub>1-6</sub>alkoxy group ) etc for example 1 to 5 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ), you can list for example methoxy , difluoro methoxy , trifluoromethoxy , ethoxy , 2, 2, 2- trifluoro ethoxy , n- propoxy , isopropoxy , n- butoxy , 4, 4, 4- trifluoro butoxy , isobutoxy , s -butoxy , pentyloxy , hexyloxy etc as embodiment .

Description above "halogenation lower alkyl thio group which is possible to be done" as, you can list lower alkyl thio group (Such as for example methylthio , ethyl thio , n- propyl thio , isopropyl thio , n- butyl thio , isobutyl thio , s-butyl thio , t- butyl thio or other C<sub>1- 6</sub>alkyl thio group ) etc for example 1 to 5 hasbeen allowed to have possessed halogen atom (Such as for example fluoro , chloro , bromo , iodo ), you can list methylthio , difluoromethyl thio , trifluoromethyl thio , ethyl thio , n- propyl thio , isopropyl thio , n- butyl thio , 4, 4, 4- trifluoro butyl thio , isobutyl thio , s-butyl thio , t- butyl thio , pentyl thio , hexylthio etc as embodiment .

#### 【0008】

In "optionally substitutable heterocyclic group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A the at least one (preferably 1 to 4 , furthermore preferably 1 or 2 ) is included nonaromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group ) etc of heteroaromatic group , saturated or unsaturated which can list the heteroatom 1 through 3 kind (preferably 1 or 2 kinds ) which is chosen from oxygen atom , sulfur atom and nitrogen atom etc the configuration is done atom which (ring atom ) as for example ring system "heterocyclic group " as.

"heteroaromatic group " As, aromatic monocyclic

エニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の8~16員(好ましくは8~12員)の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル(硫黄原子は酸化されていてもよい)、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される

heterocyclic group, and for example benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo [b] thienyl, indolyl, iso indolyl, 1H-indazolyl, benz indazolyl, benzo oxazolyl, 1, 2- benzo isooxazolyl, benzo thiazolyl, benzo pyranlyl, 1, 2- benzo isothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, bute jp9 danyl, carbozoyl, ;al of for example furil, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1, 2, 3-oxadiazolyl, 1, 2, 4- oxadiazolyl, 1, 3, 4- oxadiazolyl, furazanyl, 1, 2, 3- thiadiazolyl, 1, 2, 4- thiadiazolyl, 1, 3, 4- thiadiazolyl, 1, 2, 3- triazolyl, 1, 2, 4- triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl or other 5 or 6 members -carbolinyl, the;be-carbolinyl, the;ga-carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenatrizinyl, [fenatororiniru], you can list aromatic condensed heterocyclic group (aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before preferably, were inscribed benzene ring and heterocycle or before is condensed same of aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which were inscribed or aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before heterocycle, more preferably which heterocycle 2 which differs is condensed were inscribed benzene ring heterocycle which is condensed) etc of indolidinyl, pyrrolo {1 and 2 -b } pyridazinyl, pyrazolo {1 and 5 -a } pyridyl, imidazo {1 and 2 -a } pyridyl, imidazo {1 and 5 -a } pyridyl, imidazo {1 and 2 -b } pyridazinyl, imidazo {1 and 2 -a } pyrimidinyl, 1, 2, 4- triazolo {4 and 3 -a } pyridyl, 1, 2, 4- triazolo {4 and 3 -b } pyridazinyl or other 8~16 member (preferably 8~12 members).

"nonaromatic heterocyclic group " As, for example oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, bipyridyl, tetrahydropyranlyl, morpholinyl, thiomorpholinyl (sulfur atom may be done oxidation), nonaromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group) etc of saturated or unsaturated (preferably saturated) of piperazinyl or other 3~8-member (preferably 5~6-member), or 1, 2, 3 and 4 -tetrahydro quinolyl, 1, 2, 3, 4- tetrahydroisquinolyl jp9 jp11 or other way before nonaromatic heterocyclic group etc which saturated is done you can list double bond of one part or all of aromatic monocyclic heterocyclic group or aromatic condensed heterocyclic group which was inscribed.

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A as substituent "heterocyclic group " in "optionally

「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられる。

[0009]

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、例えば、式-(C=O)-R<sup>x</sup>、-(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-(C=S)R<sup>x</sup>、-(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-(C=O)O-R<sup>x</sup> または-(C=S)O-R<sup>x</sup> [R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> はそれぞれ同一または異なつて、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。] で表される基 [好ましくは、式-(C=O)-R<sup>x</sup>、-(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-(C=O)(C=O)O-R<sup>x</sup> または-(C=O)O-R<sup>x</sup> で表される基など] などがあげられる。

前記式中、R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

また、R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ (硫黄原子は酸化されていてもよい)、など; また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合していてもよい) などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置

substitutable heterocyclic group " has been allowed to have possessed, you can list those etc which are similar to substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed.

[0009]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example system - (C=O)-R<sup>x</sup>, -(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -(C=S)R<sup>x</sup>, -(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -(C=O)O-R<sup>x</sup> or - (C=S)O-R<sup>x</sup> [R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> are either the same or different, hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group or optionally substitutable heterocyclic group, or the R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group . ] "optionally substitutable acyl group " as.

In aforementioned Formula, it is shown with R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup>, before as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "optionally substitutable hydrocarbon group " and "optionally substitutable heterocyclic group " as, "optionally substitutable hydrocarbon group " and "optionally substitutable heterocyclic group " with you can list similar ones.

In addition, R<sup>x</sup> and R<sup>y</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group " as, 5 to 7-member ring amino group (benzene ring it is possible to condense for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation), such as; and, the said cyclic amino group) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to

換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

## 【0010】

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、式-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>〔R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示すか、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい。〕で表される基などがあげられる。

前記式中、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。

また、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が互いに結合して隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、例えば、1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 乃至 3 個有していてもよい 5 乃至 7 員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ(硫黄原子は酸化されていてもよい)、サクシニミドなど; また、該環状アミノ基は、ベンゼン環と縮合して、フタルイミドなどを形成していてもよい)などが挙げられ、該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と

have possessed, As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A you can list those etc which, are similar to substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed, but, lower alkyl (Example and methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl or other C<sub>1-6</sub> alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl, phenethyl or other C<sub>7-10</sub> aralkyl etc), aryl (Example and phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other C<sub>6-10</sub> aryl etc), it can use formyl, alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub> alkanoyl etc) etc desirably even among them.

## 【0010】

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example system-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> you can list group etc which is displayed with [R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> show respective identical or different, hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group, or the R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> with nitrogen atom which it connects mutually and is adjacent may form optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group. ] "optionally substitutable amino group " as.

In aforementioned Formula, it is shown with R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup>, as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and "optionally substitutable acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and "optionally substitutable acyl group " with you can list similar ones.

In addition, R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> connecting mutually, with the nitrogen atom which is adjacent "optionally substituted ring good nitrogen-containing heterocyclic group " which is formed in, heteroatom which other than nitrogen atom of for example 1 is chosen from nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom child "nitrogen-containing heterocyclic group " as, 5 to 7-member ring amino group (for example pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino (sulfur atom may be done oxidation), succinimide etc; and, said cyclic amino group, benzene ring condensing, may form phthalimide etc) etc which 1 to 3 it is possible to have possessed can list, as substituent said "nitrogen-containing heterocyclic group " has been allowed to have possessed, As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with for example ring A you can list those etc which, are similar to



同様なものなどが挙げられるが、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C<sub>1-6</sub> アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C<sub>7-10</sub> アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C<sub>6-10</sub> アリール等)、ホルミル、アルカノイル(例、アセチル等の C<sub>2-6</sub> アルカノイル等)等が好ましく用いられる。

## [0011]

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、式-O-R<sup>c</sup>[R<sup>c</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基などがあげられる。

前記式中、R<sup>c</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」上の「ヒドロキシ基」の置換基としては、メチル、エチルなどの C<sub>1-6</sub> アルキル等が特に好ましく用いられる。

## [0012]

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」および「置換されたスルホニル基」としては、それぞれ、式-S-R<sup>c</sup>[R<sup>c</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す]

substituent "hydrocarbon group " in "optionally substitutable hydrocarbon group " has been allowed to have possessed, but, lower alkyl (Example and methyl , ethyl , propyl , isopropyl , butyl , t-butyl , pentyl , hexyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc), aralkyl (Example and benzyl , phenethyl or other C<sub>7-10</sub>aralkyl etc), aryl (Example and phenyl , 1-naphthyl , 2-naphthyl or other C<sub>6-10</sub>aryl etc), it can use formyl , alkanoyl (Example and acetyl or other C<sub>2-6</sub>alkanoyl etc) etc desirably even among them.

## [0011]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A for example system-O-R<sup>c</sup> you can list group etc which is displayed with [R<sup>c</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ] "optionally substitutable hydroxyl group " as.

In aforementioned Formula, in it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and "optionally substitutable acyl group " with the R<sup>c</sup>, "hydrocarbon group ", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "heterocyclic group " and "acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group " "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group "with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group " to which here, "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " optionally substituted ring is good to the substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

Especially it can use methyl , ethyl or other C<sub>1-6</sub>alkyl etc desirably as substituent of "hydroxyl group "on "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A .

## [0012]

As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A "optionally substitutable thiol group ", group , system which respectively, formula -S-R<sup>c</sup> is displayed with [R<sup>c</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ] "sulfinyl group which is



す。]で表される基、式-SO-R<sup>d</sup>[R<sup>d</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基および式-SO<sub>2</sub>-R<sup>d</sup>[R<sup>d</sup>は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアシル基を示す。]で表される基などがあげられる。

前記式中、R<sup>c</sup>または R<sup>d</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)-(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

前記式中、R<sup>d</sup>で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様なものが挙げられる。

環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、メチル、アミノなどが好ましく、特に、メチルが好ましく用いられる。

【0013】

前記式(I)または(I')中、環 B はさらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環を示す。

すなわち、環 B は、置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R が結合する

substituted" and "sulfonyl group which is substituted" as, -SO-R<sup>d</sup> you can list group which is displayed with the R<sup>d</sup> shows optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group, optionally substitutable hydroxyl group or optionally substitutable acyl group. ] and formula -SO<sub>2</sub>-R<sup>d</sup> group etc which is displayed with [R<sup>d</sup> shows optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group, optionally substitutable hydroxyl group or optionally substitutable acyl group. ]

In aforementioned Formula, it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable heterocyclic group" and in "optionally substitutable acyl group" with the R<sup>c</sup> or R<sup>d</sup>, "hydrocarbon group", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with the ring A which was inscribed "heterocyclic group" and "acyl group" as, before "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable heterocyclic group" and in "optionally substitutable acyl group" "hydrocarbon group", "heterocyclic group" and "acyl group" with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group" to which here, "hydrocarbon group", "heterocyclic group" and "acyl group" optionally substituted ring is good to the substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon group" as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which was inscribed as this substituent, before has been allowed to have possessed.

In aforementioned Formula, it is shown with R<sup>d</sup>, before as the substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which was inscribed "optionally substitutable hydroxyl group" as, "optionally substitutable hydroxyl group" with you can list similar ones.

optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable amino group etc is desirable as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A, optionally substitutable C<sub>1-6</sub>alkyl group, optionally substitutable amino group is desirable even among them, especially, the methyl, amino etc is desirable, especially, can use methyl desirably.

[0013]

Aforementioned Formula (I) or in (I'), ring B furthermore shows nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member.

namely, ring B carbon atom 2, of bridgehead portion of

炭素原子 1 個、ピリミジン環との橋頭部分の炭素原子 2 個、明示された窒素原子 1 個および Z で示される「置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」を構成する炭素原子 1 ないし 3 個から構成される、5 ないし 7 員の含窒素複素環(構成原子は、窒素原子が 1 個であり、炭素原子は 4 ないし 6 個)を示し、明示された置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R および Z で示される「置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」における「2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」が有していてもよい置換基以外に、例えば、置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R が結合する炭素原子または明示された窒素原子が置換可能な場合は、任意の置換基を有していてもよい。

環 B で示される「さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環」の「含窒素複素環」は、式(I)または(I')中に明示された置換基(-X-Ar<sup>1</sup>-R)以外の任意の置換基(Z で示される「置換されていてもよい 2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」)における「2 ないし 4 価の直鎖状の C<sub>1-3</sub> 炭化水素基」が有していてもよい置換基;ならびに、置換基-X-Ar<sup>1</sup>-R が結合する炭素原子または明示された窒素原子が有していてもよい置換基;の両者を含む)を置換可能な位置に任意の数有していてもよく、かかる置換基としては、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の「ピリミジン環」が有していてもよい置換基と同様なもの、オキシ基、チオキシ基などが挙げられるが、環 B で示される「さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環」の「含窒素複素環」において、式(I)または(I')中に明示された窒素原子に隣接する炭素原子は、オキシ基で置換されていないことが望ましい。

また、環 B で示される「さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環」の「含窒素複素環」において、式(I)または(I')中に明示された窒素原子は、置換基を有していることが好ましく、かかる置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、3 級アミノ基(例、ジ置換されたアミノ基、ジ置換されたカルバモイル基、ジ置換されたスルファモイル基など)を含有する置換基で置換された炭化水素基など(好ましくは、ジ置換されたアミノ基、ジ置換されたカルバモイル基、ジ置換されたスルファモイル基などで置換された炭化水素基など)が好ましい。

carbon atom 1, pyrimidine ring which substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R connects configuration is done carbon atom 1 through 3 which configuration is done "C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " which is shown with nitrogen atom 1 and Z which are stated clearly from, other than substituent "2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain " in "C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " which is shown with substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R and Z which show nitrogen-containing heterocycle (As for constituent atom, nitrogen atom at 1, as for carbon atom 4 or 6) of 5 to 7 members, are stated clearly has been allowed to have possessed, carbon atom which for example substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R connects or nitrogen atom which is stated clearly in case of substitutable, optionally substituted ring of option it is good.

Those which are similar to substituent "pyrimidine ring " of "optionally substitutable pyrimidine ring " which Formula (I) or substituent (carbon atom which substituent; and substituent -X-Ar<sup>1</sup>-R "2 or C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of quaternary straight chain " in "C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain " being shown with Z has been allowed to have possessed connect or it includes both of substituent; nitrogen atom which is stated clearly has been allowed to have possessed. ) of option other than substituent (-X-Ar<sup>1</sup>-R) which is stated clearly in (I') quantity of option is possible to the substitutable position to have possessed "nitrogen-containing heterocycle " of "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with the ring B, as this substituent, with ring A is shown has been allowed to have possessed. You can list oxo group, thio basis etc, but Formula (I) or in nitrogen atom which is stated clearly in (I') as for adjacent carbon atom, unsubstituted thing is desirable with oxo group in "nitrogen-containing heterocycle " of "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with ring B.

In addition, Formula (I) or as for nitrogen atom which is stated clearly in (I'), it is desirable in "nitrogen-containing heterocycle " of "Furthermore nitrogen-containing heterocycle of optionally substitutable 5 to 7 member" which is shown with the ring B, to have possessed substituent, optionally substitutable hydrocarbon group is desirable as this substituent, (preferably, disubstituted amino group, disubstituted which is done carbamoyl group, disubstituted which is done is substituted with sulfamoyl group etc which is done such as hydrocarbon group which) such as hydrocarbon group which is substituted with substituent which contains tertiary amino group (Example and disubstituted amino group, disubstituted which is done carbamoyl group,



<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示す。

前記した R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

R<sup>1</sup> または R<sup>2</sup> としては、水素、アセチル、メシルなどが特に好ましく用いられる。

また、X で示される「置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン」および「置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン」における「C<sub>1-4</sub> アルキレン」および「C<sub>2-4</sub> アルケニレン」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

なかでも、X としては、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン、-NR<sup>1</sup>-、-O-、-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> は前記と同意義を示す)などが好ましく用いられる。

また、X は Ar<sup>1</sup> と結合して、X および Ar<sup>1</sup> の構成原子とともに 5 ないし 8 員環を形成していてもよい。

[0015]

-NR<sup>1</sup>-CO-NR<sup>2</sup>-,  
-NR<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>- or  
-SO<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>-NR<sup>2</sup>- shows (m shows  
integer of 0 or 2, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> show  
therespective hydrogen atom , optionally substitutable  
hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic  
group or optionally substitutable acyl group . ).

Before it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in "optionally substitutable acyl group " with R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup> which was inscribed, "hydrocarbon group ", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed "heterocyclic group " and "acyl group " as, before "optionally substitutable hydrocarbon group ", "optionally substitutable heterocyclic group " and in the "optionally substitutable acyl group " "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group " to which here, "hydrocarbon group ", "heterocyclic group " and "acyl group " optionally substituted ring is good to the substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

As R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup>, especially it can use hydrogen , acetyl , mesyl etc desirably.

In addition, in it is shown "optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene " and "optionally substitutable C<sub>2-4</sub> alkenylene " with X, it was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as substituent the "hydrocarbon group " to which "C<sub>1-4</sub> alkylene " and "C<sub>2-4</sub> alkenylene " optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

It can use optionally substitutable C<sub>1-4</sub> alkylene , -NR<sup>1</sup>-, -O-, -CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> shows same meaning as description above. ) etc desirably even among them as X.

In addition, connecting with Ar<sup>1</sup>, with constituent atom of X and Ar<sup>1</sup> 5 or 8 -member ring it is possible to form X.

[0015]

前記式(I)または(I')中、 $Ar^1$ はR以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、 $Ar^2$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す。

$Ar^1$ または $Ar^2$ で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族炭化水素基」および「芳香族複素環基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)~(xxxviii)の置換基などが挙げられる。

$Ar^1$ または $Ar^2$ で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等が好ましく、特にフェニルが好ましく用いられる。

$Ar^1$ または $Ar^2$ で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノ

Aforementioned Formula (I) or in (I'),  $Ar^{<sup>1</sup>}$  other than the R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R,  $Ar^{<sup>2</sup>}$  shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or optionally substitutable heteroaromatic group.

It is shown "optionally substitutable aromatic hydrocarbon group" and in "optionally substitutable heteroaromatic group" with  $Ar^{<sup>1</sup>}$  or  $Ar^{<sup>2</sup>}$ , it was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxviii) as substituent the "hydrocarbon group" to which "aromatic hydrocarbon group" and "heteroaromatic group" optionally substituted ring is good to substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon group" as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which was inscribed as this substituent, before has been allowed to have possessed.

In "optionally substitutable aromatic hydrocarbon group" which is shown with  $Ar^{<sup>1</sup>}$  or  $Ar^{<sup>2</sup>}$  you can list the monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon hydrogen group "aromatic hydrocarbon group" as, for example phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylene or other  $C_{<sub>6-14</sub>}$  aryl group etc is desirable, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or other  $C_{<sub>6-10</sub>}$  aryl group etc is desirable even among them, can use especially phenyl desirably.

Is chosen from  $Ar^{<sup>1</sup>}$  or in "optionally substitutable heteroaromatic group" which is shown with  $Ar^{<sup>2</sup>}$  "heteroaromatic group" as, configuration is done atom which (ring atom) as for example ring system, oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom etc at least one (preferably 1 to 4, furthermore preferably 1 or 2) is included heteroaromatic group etc which can list heteroatom 1 through 3 kind (preferably 1 or 2 kinds) which.

said "heteroaromatic group" as, aromatic monocyclic heterocyclic group, and for example benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo [b] thienyl, indolyl, iso indolyl, 1H-indazolyl, benz indazolyl, benzo oxazolyl, 1, 2- benzo isooxazolyl, benzo thiazolyl, benzo pyranlyl, 1, 2- benzo isothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, bute jp9 danyl, di benzofuranyl, carbozoyl, al of for example furil, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1, 2, 3- oxadiazolyl, 1, 2, 4- oxadiazolyl, 1, 3, 4- oxadiazolyl, furazanyl, 1, 2, 3- thiadiazolyl, 1, 2, 4- thiadiazolyl, 1, 3, 4- thiadiazolyl, 1, 2, 3- triazolyl, 1, 2, 4- triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl or other 5 or 6 members -carbolinyl, the;be -carbolinyl, the;ga -carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl,

キサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の 8~16 員(好ましくは 8~12 員)の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環 2 個が縮合した複素環、より好ましくは前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

Ar<sup>1</sup>としては、R 以外に置換されていてもよいフェニル基、R 以外に置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、R 以外に置換されていてもよいフェニル基などが好ましく用いられる。

Ar<sup>1</sup>の置換基のとしては、フェニル基などが特に好ましく用いられる。

Ar<sup>2</sup>としては、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基などが好ましく、なかでも、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいオキサゾリル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいチアゾリル基、置換されていてもよいフリル基などが好ましく用いられる。

Ar<sup>2</sup>の置換基のとしては、フェニル基などが特に好ましく用いられる。

#### [0016]

前記式(I)または(I')中、R は水素原子または-Y-Ar<sup>2</sup>(Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示し、Ar<sup>2</sup>は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示し、R としては-Y-Ar<sup>2</sup>(Y および Ar<sup>2</sup>は前記と同意義を示す)が好ましい。

前記式(I)または(I')中、Y は結合手または直鎖部分を構成する原子の数が 1~6 のスペーサーを示す。

thianthrenyl, phenatriziny, [fenatororinir], you can list aromatic condensed heterocyclic group (aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before preferably, were inscribed benzene ring and heterocycle or before is condensed same of aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which were inscribed or aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 members which before heterocycle, more preferably which heterocycle 2 which differs is condensed were inscribed benzene ring heterocycle which is condensed) etc of indolidinyl, pyrrolo {1 and 2 -b } pyridazinyl, pyrazolo {1 and 5 -a } pyridyl, imidazo {1 and 2 -a } pyridyl, imidazo {1 and 2 -a } pyridyl, imidazo {1 and 2 -b } pyridazinyl, imidazo {1 and 2 -a } pyrimidinyl, 1, 2, 4- triazolo {4 and 3 -a } pyridyl, 1, 2, 4- triazolo {4 and 3 -b } pyridazinyl or other 8~16 member (preferably 8~12 members ).

As Ar<sup><sup>1</sup></sup>, other than R heteroaromatic group etc of optionally substitutable 5 or 6 members is desirable other than optionally substitutable phenyl group, R, even among them, can use optionally substitutable phenyl group etc desirably other than R.

As substituent of Ar<sup><sup>1</sup></sup>, especially it can use phenyl group etc desirably.

As Ar<sup><sup>2</sup></sup>, heteroaromatic group etc of optionally substitutable phenyl group, optionally substitutable 5 or 6 members is desirable, can use the optionally substitutable phenyl group, optionally substitutable oxazolyl group, optionally substitutable thienyl group, optionally substitutable thiazolyl group, optionally substitutable furyl group etc desirably even among them.

As substituent of Ar<sup><sup>2</sup></sup>, especially it can use phenyl group etc desirably.

#### [0016]

Aforementioned Formula (I) or in (I'), R hydrogen atom or -Y-Ar<sup><sup>2</sup></sup> shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6, Ar<sup><sup>2</sup></sup> shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group . ), -Y-Ar<sup><sup>2</sup></sup> (Y and Ar<sup><sup>2</sup></sup> show same meaning as description above. ) is desirable as R.

Aforementioned Formula (I) or in (I'), as for Y the quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6.

Y で示される「直鎖部分を構成する原子数が 1~6 のスペーサー」としては、

(1)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(f1 は 1~6 の整数を示す。)、

(2)-(CH<sub>2</sub>)<sub>g1</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g2</sub>-(g1 および g2 は同一または異なって 0~4 の整数(好ましくは、一方が 0 であり、他方が 0~4 の整数である)を示す。X<sup>1</sup> は置換されていてもよい二価の環状基、-NR<sup>3</sup>-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示す。但し、X<sup>1</sup> が直鎖部分において占める原子数、g1 および g2 の和は 1~6 である。)、

(3)-(CH<sub>2</sub>)<sub>h1</sub>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h2</sub>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h3</sub>-(h1, h2 および h3 は同一または異なって 0~2 の整数を示す。X<sup>2</sup> および X<sup>3</sup> はそれぞれ置換されていてもよい二価の環状基、-NR<sup>3</sup>-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-(m は 0 ないし 2 の整数を示し、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示す。但し、X<sup>2</sup> が直鎖部分において占める原子数、X<sup>3</sup> が直鎖部分において占める原子数、h1, h2 および h3 の和は 1~6 である。)などの 2 価の基および一部の飽和結合が不飽和結合に変換された 2 価の基などの直鎖部分を構成する原子数が 1 ないし 6 個である 2 価の基が挙げられる。

ここで、スペーサーを構成するメチレン部分は、同一または異なって、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)-(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

It is shown with Y, "number of atoms which straight chain portion configuration is done spacer 1 - 6" as,

(1) - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (f1 shows integer 1 - 6. ),

(2) - (CH<sub>2</sub>)<sub>g1</sub> - X<sup>1</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>g2</sub> - (g1 and g2 show integer (preferably, one side 0, other is integer 0 - 4. ) of identical or different 0~4. X<sup>1</sup> cyclic group, -NR<sup>3</sup>-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- of optionally substitutable divalent or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- shows (m shows integer of 0 or 2, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group. ). However, X<sup>1</sup> sum total of number of atoms, g1 and g2 which are occupied in straight chain portion is 1 - 6. ),

(3) - configuration is done number of atoms which 1 through 6 bivalent group which is canlist bivalent group or other straight chain portion where (CH<sub>2</sub>)<sub>h1</sub> - X<sup>2</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>h2</sub> - X<sup>3</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>h3</sub> - (h1, h2 and h3 show integer of identical or different 0~2. X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> cyclic group, -NR<sup>3</sup>-, -CO-, -S(O)m-, -O-, -NR<sup>3</sup>-CO-, -CO-NR<sup>3</sup>-, -NR<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-, -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- of respective optionally substitutable divalent or -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- show (m shows integer of 0 or 2, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group. ). However, X<sup>2</sup> number of atoms, X<sup>3</sup> which is occupied in straight chain portion sum total of number of atoms, h1, h2 and h3 which are occupied in straight chain portion is 1 - 6. ) or other bivalent group and saturated connection of part are converted to unsaturated bond.

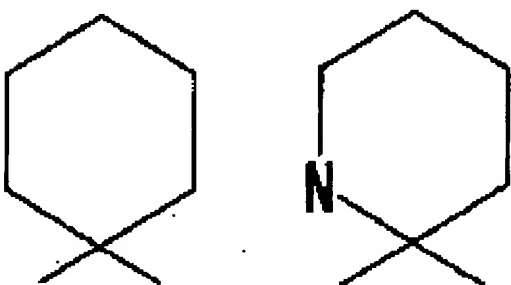
It was illustrated as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with the ring A which before for example was inscribed as this substituent, (i) - you canlist substituent etc of (xxxxviii) as substituent "hydrocarbon group" to which here, the methylene part amount which spacer configuration is done identical or different, optionally substituted ring is good, in "optionally substitutable hydrocarbon group" has been allowed to have



前記した  $X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  で示される「置換されていてもよい二価の環状基」における「二価の環状基」としては、二価の環状炭化水素基〔例、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示された脂環式炭化水素基（非芳香族環状炭化水素基）、アリール基（芳香族炭化水素基）等における炭素原子から水素原子 1 個を取り除いて形成される基など〕、二価の複素環基〔例、環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」における何れかの炭素原子または窒素原子から水素原子 1 個を取り除いて形成される基など〕などが挙げられる。

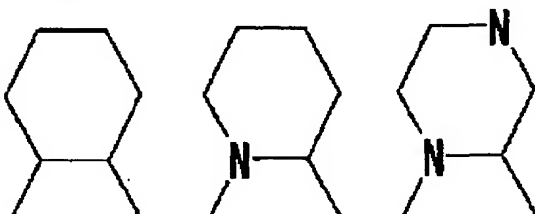
ここで、Y で示される「直鎖部分を構成する原子数が 1~6 のスペーサー」において該「二価の環状基」が占める原子数は、一方の結合手を有する原子から他方の結合手を有する原子に至るまでの数が最小となるようにカウントするものとし、例えば、

【化 17】



のような結合様式の場合は原子数を 1 としてカウントし、

【化 18】



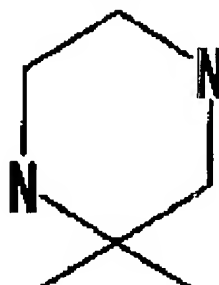
のような結合様式の場合は原子数を 2 としてカ

possessed.

Before in "cyclic group of optionally substitutable divalent " which is shown with  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  and  $X^{<sup>3</sup>}$  which were inscribed, cyclic hydrocarbon group of divalent {In "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with example and the ring A alicyclic hydrocarbon group which was illustrated "hydrocarbon group " as (nonaromatic ring hydrocarbon group ), removing hydrogen atom 1 from carbon atom in aryl group (aromatic hydrocarbon group ) etc, is formed such as basis which }, you can list heterocyclic group {As substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with example and ring A removing hydrogen atom 1 from either carbon atom or nitrogen atom child in "heterocyclic group " in "optionally substitutable heterocyclic group " is formed such as basis which } etc of divalent "cyclic group of divalent " as.

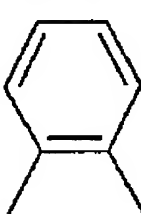
Here, as for number of atoms which said "cyclic group of divalent " occupies in "number of atoms which straight chain portion configuration is done spacer 1 - 6" which is shown with Y, until atom which possesses bond of the other from atom which possesses on one hand bond in order number to become minimum count we do, for example

[Chemical Formula 17]



In case of bonding mode a way with number of atoms as 1 counting,

[Chemical Formula 18]

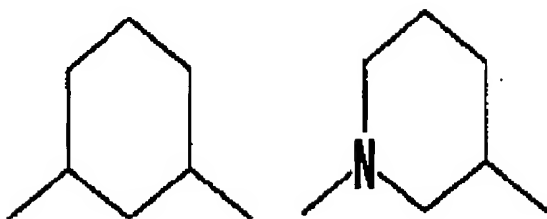


In case of bonding mode a way with number of atoms as 2



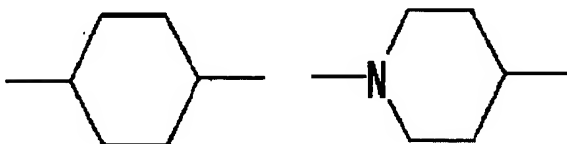
ウントし、

【化 19】



のような結合様式の場合は原子数を 3 としてカウントし、

【化 20】



のような結合様式の場合は原子数を 4 としてカウントするものとする。

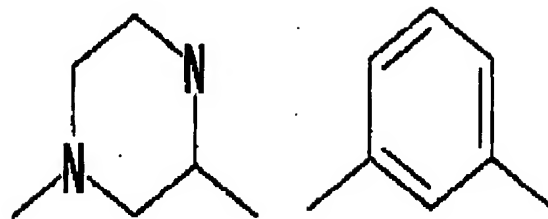
$X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  で示される「置換されていてもよい二価の環状基」における「二価の環状基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された(i)-(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

前記した  $R^3$  または  $R^4$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」および「置換されていてもよいアシル基」における「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」と同様なものが挙げられる。

ここで、「炭化水素基」、「複素環基」および「アシル基」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい

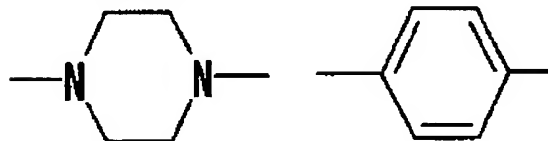
counting,

[Chemical Formula 19]



In case of bonding mode a way with number of atoms as 3 counting,

[Chemical Formula 20]



In case of bonding mode a way count we do with number of atoms as 4.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group" to which "cyclic group of divalent" in "cyclic group of optionally substitutable divalent" being shown with  $X^{<sup>1</sup>}$ ,  $X^{<sup>2</sup>}$  and  $X^{<sup>3</sup>}$  optionally substituted ring is good to substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon group" as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which you inscribed as this substituent, before has been allowed to have possessed.

Before it is shown "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable heterocyclic group" and in "optionally substitutable acyl group" with  $R^{<sup>3</sup>}$  or  $R^{<sup>4</sup>}$  which was inscribed, "hydrocarbon group", as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring" which is shown with ring A which was inscribed "heterocyclic group" and "acyl group" as, before "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable heterocyclic group" and in the "optionally substitutable acyl group" "hydrocarbon group", "heterocyclic group" and "acyl group" with you can list similar ones.

It was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as the substituent "hydrocarbon group" to which here, "hydrocarbon group", "heterocyclic group" and "acyl group" optionally substituted ring is good to the substitutable desired position, in "optionally substitutable hydrocarbon

炭化水素基」における「炭化水素基」が有しているもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

なかでも、Y としては、結合手、置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキレン(好ましくは、置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン)、置換されていてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニレン(好ましくは、置換されていてもよい C<sub>2-4</sub> アルケニレン)、-O-、-S-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CO-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-CO-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-、-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- (R<sup>3</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)などが好ましく、とりわけ、-O-、-S-、-OCH<sub>2</sub>-などが好ましく用いられる。

前記した「置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキレン」および「置換されていてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニレン」における「C<sub>1-6</sub> アルキレン」および「C<sub>2-6</sub> アルケニレン」は置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、前記した環 A で示される「置換されていてもよいピリミジン環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有しているもよい置換基として例示された(i)~(xxxxviii)の置換基などが挙げられる。

また、Y は Ar<sup>1</sup> と結合して、Y および Ar<sup>1</sup> の構成原子とともに 5 ないし 8 員環を形成していてもよく、Y は Ar<sup>2</sup> と結合して、Y および Ar<sup>2</sup> の構成原子とともに 5 ないし 8 員環を形成していてもよい。

さらに、Ar<sup>1</sup> と Ar<sup>2</sup> は結合して、Ar<sup>1</sup>、Y および Ar<sup>2</sup> の構成原子とともに 5 ないし 8 員環を形成していてもよい。

[0017]

式(I)で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と称することがある〕のなかでも、式(I')

【化 21】

group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

bond , optionally substitutable C<sub>1- 6</sub>alkylene (preferably , optionally substitutable C<sub>1- 4</sub>alkylene ), optionally substitutable C<sub>2- 6</sub>alkenylene (preferably , optionally substitutable C<sub>2- 4</sub>alkenylene ), -O-, -S-, -O-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-S-, -CO-NR<sup>3</sup>- , -NR<sup>3</sup>-CO-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- , -NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>- (R<sup>3</sup> shows hydrogen atom , optionally substitutable hydrocarbon group , optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group . ) etc is desirable even among them as Y, especially, can use -O-, -S-, -OCH<sub>2</sub>- etc desirably.

Before you inscribed "optionally substitutable C<sub>1- 6</sub>alkylene " and in "optionally substitutable C<sub>2- 6</sub>alkenylene ", it was illustrated (i) - you can list substituent etc of (xxxxviii) as substituent "hydrocarbon group " to which "C<sub>1- 6</sub>alkylene " and the "C<sub>2- 6</sub>alkenylene " optionally substituted ring is good to substitutable desired position , in "optionally substitutable hydrocarbon group " as substituent of "optionally substitutable pyrimidine ring " which is shown with ring A which was inscribed as this substituent , before has been allowed to have possessed.

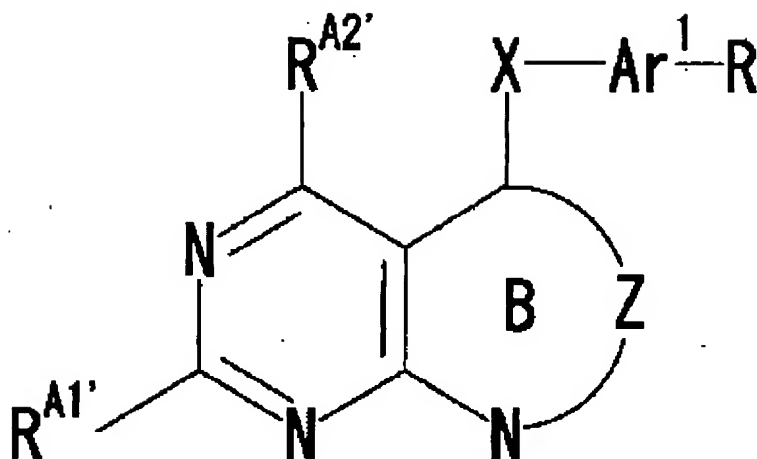
In addition, connecting with Ar<sup>1</sup>, with constituent atom of Y and Ar<sup>1</sup> 5 or 8 -member ring it is possible to form Y, connecting with Ar<sup>2</sup>, with constituent atom of Y and Ar<sup>2</sup> 5 or 8 -member ring to form Y it is possible.

Furthermore, connecting, with constituent atom of Ar<sup>1</sup>, Y and Ar<sup>2</sup> 5 or 8 -member ring it is possible to form Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup>.

[0017]

Even in compound or its salt {Below, compound (I) with times when it names it is } which is displayed with Formula (I), Formula (I&apos; )

[Chemical Formula 21 ]

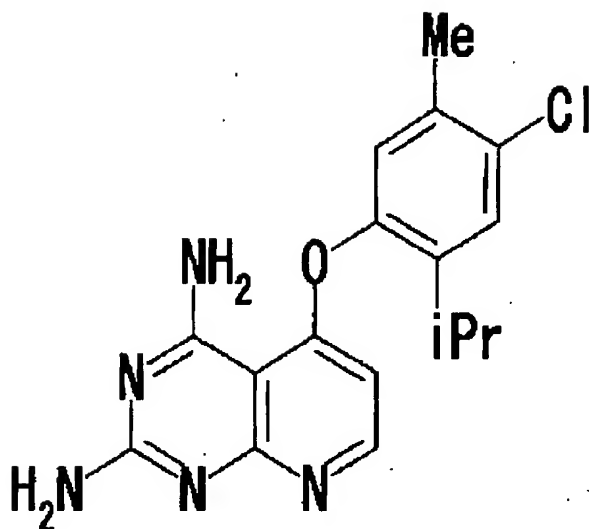


[式中、 $R^{A1'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{A2'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されたスルフィニル基、置換されたスルホニル基または置換されていてもよいアミノ基を示し(好ましくは、 $R^{A1'}$ が水素原子のとき、 $R^{A2'}$ はアミノ基でない)、Zは置換されていてもよい2ないし4価の直鎖状の $C_{1-3}$ 炭化水素基を示し、環Bはさらに置換されていてもよく、Xは置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレン、置換されていてもよい $C_{2-4}$ アルケニレン、 $-NR^1-$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)m-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1-$ 、 $-NR^1-CO-NR^2-$ 、 $-NR^1-SO_2-$ または $-SO_2-NR^1-$ (mは0ないし2の整数を示し、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す)を示し、 $Ar^1$ はR以外に置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはR以外に置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、Rは水素原子または $-Y-Ar^2$ (Yは結合手または直鎖部分を構成する原子の数が1~6のスペーサーを示し、 $Ar^2$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す)を示す。]で表される化合物(好ましくは、)

【化 22】

compound which is displayed with {In Formula,  $R^{A1'}$  hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, sulfinyl group, which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted,  $R^{A2'}$  hydrogen atom, halogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, hydroxyl group, optionally substitutable thiol group, which is substituted to show sulfonyl group or optionally substitutable amino group which is substituted and (When preferably,  $R^{A1'}$  is hydrogen atom,  $R^{A2'}$  is not amino group), Z to show  $C_{1-3}$  hydrocarbon group of optionally substitutable 2 or quaternary straight chain, as for ring B furthermore as for optionally substitutable, X optionally substitutable  $C_{1-4}$  alkylene, optionally substitutable  $C_{2-4}$  alkenylene,  $-NR^{1-}$ ,  $-CO-$ ,  $-S(O)m-$ ,  $-O-$ ,  $-NR^{1-}CO-$ ,  $-CO-NR^{1-}$ ,  $-NR^{1-}CO-NR^{2-}$ ,  $-NR^{1-}SO_2-$ ,  $-SO_2-NR^{1-}$  (m shows integer of 0 or 2,  $R^{1-}$  and  $R^{2-}$  show the respective hydrogen atom, optionally substitutable hydrocarbon group, optionally substitutable heterocyclic group or optionally substitutable acyl group) showing,  $Ar^{1-}$  other than R shows optionally substitutable heteroaromatic group other than optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or R, R hydrogen atom or  $-Y-Ar^{2-}$  shows (As for Y quantity of atom which bond or straight chain portion configuration is done shows spacer 1 - 6,  $Ar^{2-}$  shows optionally substitutable aromatic hydrocarbon group or the optionally substitutable heteroaromatic group). } (preferably, )

[Chemical Formula 22]

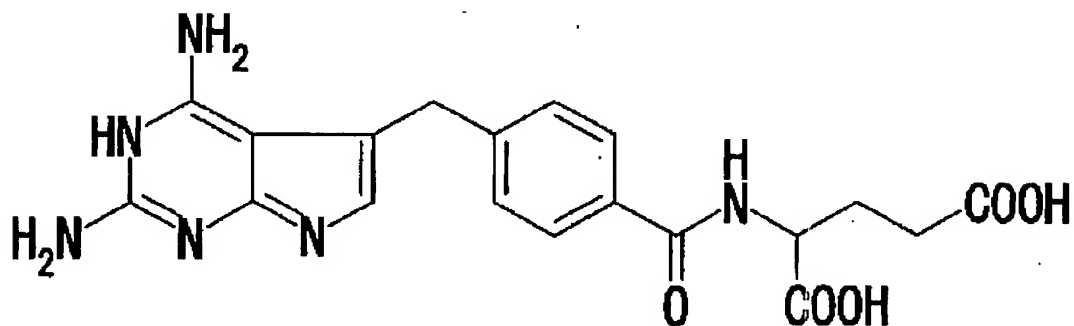


〔式中、iPr は iso-プロピルを示し、Me はメチルを示す〕、

{In Formula, iPr shows iso-propyl , Me shows methyl }

【化 23】

[Chemical Formula 23 ]

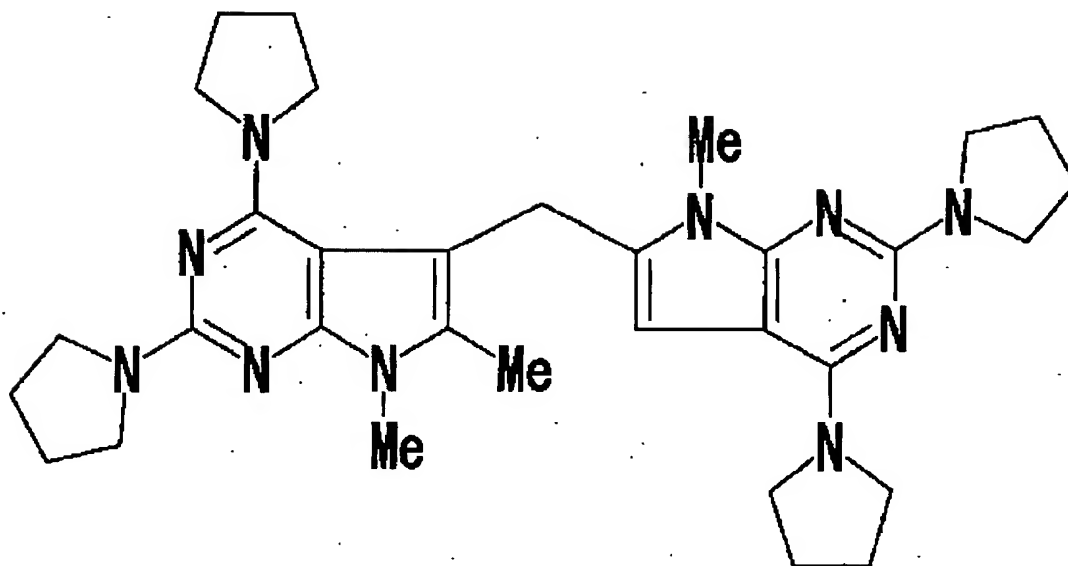


および

And

【化 24】

[Chemical Formula 24 ]



[式中、Me はメチルを示す]を除く)またはその塩[以下、化合物(I')と称することがある]が好ましい。

前記式(I')中、R<sup>A1'</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>A1'</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられ、R<sup>A2'</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>A2'</sup>で示される「ハロゲン原子」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されたスルフィニル基」、「置換されたスルホニル基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられ、R<sup>A2'</sup>で示される「置換されたヒドロキシ基」としては、R<sup>A2'</sup>で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」から無置換のヒドロキシ基を除いたものと同様のものが挙げられる。

R<sup>A1'</sup>および R<sup>A2'</sup>としては、何れかが置換されていてもよいアミノ基ではない場合が好ましく、両者

Excludes {In Formula, Me shows methyl }) or its salt {Below, compound (I\* ) with times when it names it is } is desirable.

In aforementioned Formula (I'), it is shown with R<sup>A1'</sup>, it is shown with R<sup>A1</sup>, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable hydroxyl group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" and "optionally substitutable amino group" as, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable hydroxyl group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" and "optionally substitutable amino group" with similar ones are listed, are shown with the R<sup>A2'</sup> it is shown with R<sup>A2</sup>, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" and "optionally substitutable amino group" as, "halogen atom", "optionally substitutable hydrocarbon group", "optionally substitutable thiol group", "sulfinyl group which is substituted", "sulfonyl group which is substituted" And "optionally substitutable amino group" with similar ones are listed, are shown with R<sup>A2'</sup> you can list those which are similar to those which exclude unsubstituted hydroxyl group from "optionally substitutable hydroxyl group" which is shown with R<sup>A2'</sup> "hydroxyl group which is substituted" as.

As R<sup>A1'</sup> and R<sup>A2'</sup>, when either is not optionally substitutable amino group it is desirable, when

が置換されていてもよいアミノ基でない場合がより好ましい。

[0018]

化合物(I)としては、2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;(-)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン;2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド;N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;3-[[4-[[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミノ]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8-イル]メチル]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸;2-メチル-N-[3-[(5-メチル-2-フェニル-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-アミン;6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロピリミドアゼピン-5-イル)-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン;;などまたはこれらの塩等がとりわけ好ましく用いられる。]

[0019]

化合物(I)[ここで、化合物(I)は、化合物(I')を含む]のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(I)のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化

both is not optionally substitutable amino group it is more desirable.

[0018]

compound (I) as, 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2- methyl -N- [2 - [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ; (-) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine ;2- [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- (2 -morpholino ethyl ) acetamide ;N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide ;3- [[4 - [[5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amino ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8-yl ] methyl ] piperidine -1- yl ] methyl ] benzoic acid ;2- methyl -N- [3 - [ (5 -methyl -2- phenyl -1, 3- oxazole -4- yl ) methoxy ] phenyl ] - 6, 7, 8 and 9 - [tetrahydro pyrimidoazepin ] - 5 -amine ;6- (3 -chlorophenoxy ) - 1 - (2 -methyl -6, 7, 8, 9- [tetrahydro pyrimidoazepin ] - 5 -yl ) - 1 and 3 -dihydro benzimidazole -2- on ;; etc or it can use these salt etc especially desirably. ]

[0019]

As for prodrug of compound (I) {Here, compound (I) includes compound (I\*) }, under menses condition in in-vivo reaction oxidation , reduction and hydrolysis etc happen in compound , namely enzymatic which with such as enzyme is converted to compound (I) withand stomach acid and it is compound where hydrolysis etc happens with the compound , stomach acid etc which changes in compound (I) and changes in compound (I ) .

As prodrug of compound (I ) , amino group of compound (I ) to acylation , alkylation , phosphoric acid compound which is converted (amino group of for example compound (I ) eicosanoyl conversion, alanyl conversion, pentyl amino carbonylation , (5 -methyl -2- oxo -1, 3- dioxolene -4- yl ) methoxycarbonyl conversion, tetrahydrofuranyl conversion and pyrrolidyl methylated , pivaloyl oxy methylated , t- butylated is done such as the compound which ) , hydroxyl group of compound (I ) acylation , alkylation , phosphoric acid conversion and to boric acid compound which is converted (hydroxyl group of for example compound (I ) acetylation , palmitoyl conversion, propanoyl conversion, pivaloyl conversion, succinyl conversion, fumaryl conversion, alanyl conversion and dimethylamino methyl carbonylation is done such as compound which ) , or, the compound (carboxyl

された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

#### [0020]

化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

また、化合物(I)は水和物であってもよい。

化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

#### [0021]

化合物(I)は、自体公知の方法(例えば、カツリツキー(Katritzky, A.R.), "コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー"(COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY) パーガモンプレス(PERGAMON PRESS), 1984 年、第 3 巻、57-156 頁などに記載の方法)又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

また、化合物(I)[なかでも、新規な構造を有する化合物(I')], および、反応中間体として用いられる化合物(II-VI)は、例えば、以下に示す方法で

group of for example compound (I) ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylamino methyl esterification, pivaloyl oxy methyl esterification, [etokishikaruboniruokishiechiruesuteru] conversion and phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolene-4-yl) methyl esterification, cyclohexyloxy group carbonyl ethyl esterification, methyl amidation is done such as compound which) etc which esterification, amidation is done you can list carboxyl group of the compound (I).

With itself known method it can produce these compound from compound (I).

In addition prodrug of compound (I) seems that from Hirokawa Shoten 1990 publication "Development of drug" Vol.7 molecular design 163page is stated in 198 page, it is possible to besomething which with physiological condition changes in compound (I).

#### [0020]

As salt of compound (I), you can list pharmacologically acceptable salt salt, etc can list the acid addition salt, for example sodium, potassium, magnesium, calcium or other metal salt, for example trimethyl amine, triethylamine, pyridine, picoline, N-methyl pyrrolidine, N-methyl piperidine, N-methylmorpholine or other organic salt etc of for example trifluoroacetic acid, acetic acid, lactic acid, succinic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, benzoic acid, methane sulfonic acid, p-toluenesulfonic acid acid, cinnamic acid, fumaric acid, phosphonic acid, hydrochloric acid, nitric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfamic acid, sulfuric acid or other acid.

In addition, compound (I) is good even with hydrate.

When active form is needed in optical of compound (I), using active starting substance for for example optical, or it can acquire with division of racemic form of the said compound which uses conventional method.

#### [0021]

itself known method (for example [katsuritsukii] (Katritzky, A.R.), "comprehensive heterocyclic chemistry" (COMPREHENSIVEHETEROCYCLICchemistry) [paagamonpuresu] (PERGAMONPRESS), 1984, method which is statedin Volume 3, 57-156page etc) or it can produce compound (I), with method whichcorresponds to that.

In addition, it can produce compound (II-VI) which is used compound (I){Even among them, compound which possesses novel structure (I')}, and, as reaction intermediate, with

製造することができる。

以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

反応式 I(式中、 $R^1$  は前記の窒素上の置換基と同様な基、またはアミノ基の保護基を示し、 $R^2$  および  $R^3$  はカルボキシル基の保護基として使うエステル炭化水素基を示し、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ前記の X で示される「置換されていてよい  $C_{1-4}$  アルキレン、置換されていてよい  $C_{2-4}$  アルケニレン、 $-NR^1$ 、 $-CO-$ 、 $-S(O)m-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1$ 、 $-NR^1-CO-NR^2$ 、 $-NR^1-SO_2$ 、または  $-SO_2-NR^1$ 」が有していても良い置換基と同様な基を示し、Y は CO または  $SO_2$  を示し、 $M^1$  から  $M^3$  は脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

反応式 I

【化 25】

method which is shown below for example .

If each compound which is stated in reaction scheme below does not do reaction inhibition , it is possible to form salt , you can list those which are similar to salt of compound (I ) as this salt .

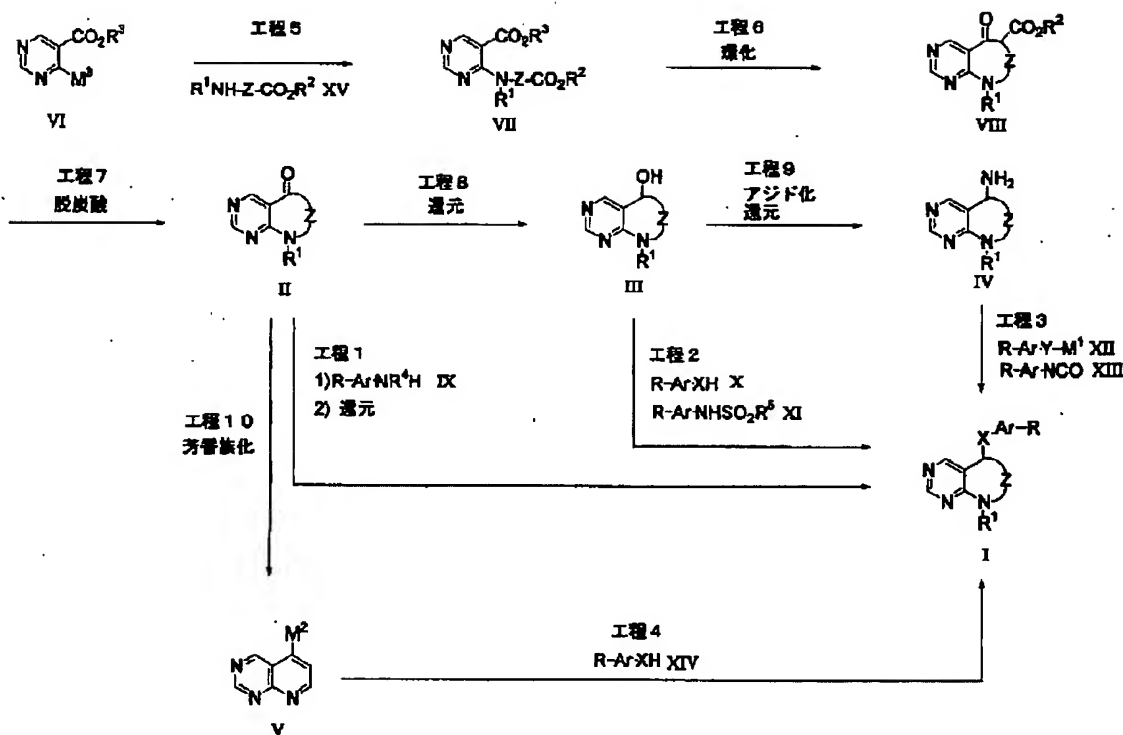
reaction scheme I (In Formula,  $R^{<sup>1</sup>}$  shows protecting group of basis or amino group which is similar to substituent on aforementioned nitrogen ,  $R^{<sup>2</sup>}$  and the  $R^{<sup>3</sup>}$  show hydrocarbon group of ester which it can use as protecting group of the carboxyl group , basis which is similar to substituent where "optionally substitutable  $C_{<sub>1-4</sub>}$  alkylene , optionally substitutable  $C_{<sub>2-4</sub>}$  alkenylene ,  $-NR^{<sup>1</sup>}$ -,  $-CO-$ -,  $-S(O)m-$ -,  $-O-$ -,  $-NR^{<sup>1</sup>}-CO-$ -,  $-CO-NR^{<sup>1</sup>}$ -,  $-NR^{<sup>1</sup>}-CO-NR^{<sup>2</sup>}$ -,  $-NR^{<sup>1</sup>}-SO_2$ -,  $-SO_2-NR^{<sup>1</sup>}$ -" which is shown with respective aforementioned X is good having possessed  $R^{<sup>4</sup>}$  and  $R^{<sup>5</sup>}$  showing, Y shows CO or  $SO_{<sub>2</sub>}$ ,  $M^{<sup>3</sup>}$  shows leaving group from  $M^{<sup>1</sup>}$ , other signal show same meaning as description above. )

reaction scheme I

[Chemical Formula 25 ]



## 反応式 I



(工程 1)化合物(II)と、化合物(IX)を縮合させた後、二重結合を還元して化合物(I)を製造することができる。

本縮合反応は、不活性溶媒、たとえばトルエン、ベンゼン、キシレン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0 deg Cないし200 deg Cの温度範囲で行われる。

反応時間は約1時間ないし約100時間である。

化合物(IX)は化合物(II)1モルに対して通常約1から5モル用いる。

また、必要に応じて酸を添加することで、また、生成する水を除くことで、反応を円滑に進行させることができる。

還元反応は、それ自体公知の手段で行うことが

(step 1) compound (II) with, compound (IX) after condensing, reducing the double bond, it can produce compound (I).

This condensation reaction, inert solvent, for example toluene, benzene, xylene, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, n- butanol, chloroform, dichloromethane, 1, 2- dichloroethane, tetrahydrofuran, diethyl ether, hexane, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent, is done with approximately 0 deg C or temperature range of 200 deg C.

reaction time is approximately 1 hour or approximately 100 hours.

Usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (IX) compound (II) vis-a-vis 1 mole.

In addition, by fact that according to need acid is added, in addition, by the fact that water which is formed is excluded, reaction can be advanced smoothly.

To do with means of that itself public knowledge it is possible



クロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、メチルアルコール、エチルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 130 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 50 時間である。

化合物(XII)または化合物(XIII)は化合物(IV)1 モルに対して通常約 1 から 2 モル用いる。

必要に応じて、塩基として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

(工程 4)化合物(V)を、化合物(XIV)と反応させることで、化合物(I)を製造することができる。

本縮合反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 200 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 50 時間である。

化合物(XIV)は化合物(V)1 モルに対して通常約 1 から 5 モル用いる。

必要に応じて、酸として塩酸、ピロリン酸など、塩基として、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等を用い、また、銅などを添加することで反応を円滑に進行させることができる。

(工程 5)化合物(VI)を、化合物(XV)と反応させることで、化合物(VII)を製造することができる。

本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 130 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 15 分間ないし約 50 時間である。

化合物(XV)は化合物(IV)1 モルに対して通常約 1 から 5 モル用いる。

chloroform, 1, 2- dichloroethane, ethylacetate, methyl alcohol, ethyl alcohol, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, pyridine etc, or in these mixed solvent, is done with approximately 0 deg C or temperature range of 130 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 50 hours .

compound (XII ) or usually approximately 1 to 2 mole it uses compound (XIII ) the compound (IV ) vis-a-vis 1 mole .

As according to need , base , making use of pyridine , 4- dimethylamino pyridine , triethylamine etc, reaction can be advanced smoothly.

(step 4 ) compound ( V ), compound (XIV ) with by fact that it reacts, the compound ( I ) can be produced.

This condensation reaction , inert solvent , for example tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , hexane , toluene , benzene , dichloromethane , chloroform , 1, 2- dichloroethane , ethylacetate , methanol , ethanol , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , pyridine etc, or in these mixed solvent , is done with approximately 0 deg C or temperature range of 200 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 50 hours .

Usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (XIV ) compound ( V ) vis-a-vis 1 mole .

As according to need , acid , as base such as hydrochloric acid , pyrophosphoric acid , making use of pyridine , 4- dimethylamino pyridine , triethylamine , sodium hydride , potassium carbonate , sodium hydroxide etc, in addition, reaction can be advanced smoothly by fact that copper etc is added.

(step 5 ) compound ( VI ), compound (XV ) with by fact that it reacts, the compound ( VII ) can be produced.

This condensation reaction inert solvent , for example tetrahydrofuran , diethyl ether , dimethoxyethane , acetone , methanol , ethanol , hexane , toluene , benzene , dichloromethane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent , is done with approximately 0 deg C or temperature range of 130 deg C.

reaction time is approximately 15 min or approximately 50 hours .

Usually approximately 1 to 5 mole it uses compound (XV ) compound ( IV ) vis-a-vis 1 mole .

必要に応じて、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

M<sup>3</sup> が水酸基の場合には、VI の水酸基をメタンサルホニル化、あるいはパラトルエンサルホニル化した後に化合物 XV と反応させることで VII を製造することができる。

(工程 6) 化合物(VII)を、環化させることにより、化合物(VIII)を製造することができる。

本環化反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルサルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、塩基の存在下、約 0 deg C ないし 130 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分ないし約 20 時間である。

塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、炭酸カリウム等を用いることができる。

(工程 7) 化合物(VIII)を、脱炭酸させることにより、化合物(II)を製造することができる。

本脱炭酸反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、無溶媒、もしくは、不活性溶媒、例えば水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルサルホキシド、酢酸等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 300 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分ないし約 20 時間である。

必要に応じて、塩酸、硫酸、食塩等を用い、反応を円滑に進行させることができる。

(工程 8) 化合物(II)を還元することによって、化合物(III)を製造することができる。

本還元反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

例えば、還元剤として、水素化ホウ素ナトリウム

As according to need, base, making use of lithium hydride, sodium hydride, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *t*-butoxide, potassium carbonate, triethylamine etc, reaction can be advanced smoothly.

When M<sup>3</sup> is hydroxy group, hydroxy group of VI methane sulfonylation, or the para toluene sulfonylation after doing, VII can be produced by fact that it reacts with compound XV.

compound (VIII) can be produced by cyclization doing (step 6) compound (VII).

This cyclization reaction, inert solvent, for example tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, acetone, methanol, ethanol, *n*-butanol, hexane, toluene, benzene, dichloromethane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent, under existing of the base, is done with approximately 0 deg C or temperature range of 130 deg C.

reaction time is approximately 30 minutes or approximately 20 hours.

As base, lithium hydride, sodium hydride, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *t*-butoxide, potassium carbonate etc can be used.

compound (II) can be produced by decarboxylation doing (step 7) compound (VIII).

To do with means of that itself public knowledge it is possible this decarboxylation reaction.

for example solventless, or inert solvent, for example water and tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, acetone, methanol, ethanol, *n*-butanol, hexane, toluene, benzene, dichloromethane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetic acid etc, or in these mixed solvent, it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 300 deg C.

reaction time is approximately 30 minutes or approximately 20 hours.

Making use of according to need, hydrochloric acid, sulfuric acid, salt etc, reaction can be advanced smoothly.

By fact that (step 8) compound (II) is reduced, compound (III) can be reproduced.

To do with means of that itself public knowledge it is possible this reduction reaction.

As for example reductant, when sodium borohydride \* is

を用いる場合、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 100 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 1 時間ないし約 50 時間である。

還元剤は、化合物(II)1 モルに対して通常約 1 から 5 モル用いる。

(工程 9)化合物(III)をアジド化した後に還元することによって化合物(IV)を製造することができる。

アジド化反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、アジド化剤として、ジフェニルホスホニルアジドを用いる場合、不活性溶媒、たとえば、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の存在下、約 0 deg C ないし 100 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 100 時間である。

本アジド化反応は、光延反応、あるいはその改良法の条件でもおこなうことができる。

還元反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

例えば、還元剤として、水素化リチウムアルミニウムを用いる場合、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ヘキサン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 100 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 15 分間ないし約 50 時間である。

還元剤は、化合物(III)1 モルに対して通常約 1 から 5 モル用いる。

(工程 10)化合物(II)を芳香族化した後、ハロゲン化することによって化合物(V)を製造すること

used, inert solvent, for example methanol, ethanol, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, 1, 2-dichloroethane, tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, hexane, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent, it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 1 hour or approximately 50 hours.

Usually approximately 1 to 5 mole it uses reductant, compound (II) vis-a-vis 1 mole.

azidization after doing (step 9) compound (III), compound (IV) can be produced by fact that it reduces.

To do with means of that itself public knowledge it is possible azidization.

As for example azidization agent, when biphenyl phosphonyl azido is used, inert solvent, for example toluene, benzene, xylene, chloroform, dichloromethane, 1, 2-dichloroethane, tetrahydrofuran, diethyl ether, hexane, ethylacetate, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide etc, or in these mixed solvent, 1 and 8-diazabicyclo [5.4.0] - 7-undecene or other under existing, it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 100 hours.

Mitsunobu reaction, or to do even with condition of improved method it is possible this azidization.

To do with means of that itself public knowledge it is possible reduction reaction.

As for example reductant, when lithium aluminum hydride Niu \* is used, inert solvent, for example tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, benzene, toluene, chloroform, dichloromethane, 1, 2-dichloroethane, hexane etc, or in these mixed solvent, it is done with approximately 0 deg C or temperature range of 100 deg C.

reaction time is approximately 15 min or approximately 50 hours.

Usually approximately 1 to 5 mole it uses reductant, compound (III) vis-a-vis 1 mole.

aromatization after doing (step 10) compound (II), compound (V) can be produced by fact that halogenation it

ができる。

芳香族化反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、パラジウム-炭素を用いる場合、不活性溶媒、たとえば、トルエン、ベンゼン、キシレン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセタミド、ジフェニルエーテル等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 200 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 100 時間である。

ハロゲン化反応は、それ自体公知の手段で行うことができる。

たとえば、ハロゲン化剤として 3 塩化リンを用いる場合、約 1/3 から約 5 倍モルのハロゲン化剤を用い、無溶媒、もしくは、不活性溶媒、たとえば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 deg C ないし 150 deg C の温度範囲で行われる。

反応時間は約 30 分間ないし約 10 時間である。

こうして得られた化合物(I)~化合物(VIII)を、所望により、置換基変換反応に付し、それらの置換基を変換して化合物(I')~化合物(VIII')を得ることができる。

また、置換基変換によって得られた化合物(II')~化合物(VIII')から反応式 I に記載した反応によって、化合物(I')を製造することができる。

また、これらの工程で得られる化合物(I')~化合物(V')は、単離精製することなく次の反応に用いることもできる。

ただし、前記のすべての製造法において、化合物がカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基を有する場合は、予めそれ自体公知の方法により、化合物に一般的な保護基が導入されていても良く、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的物を得ることができる。

ここで、カルボニル基の保護基としては、例え

does.

To do with means of that itself public knowledge it is possible aromatization reaction .

When for example palladium -carbon is used, inert solvent , for example toluene , benzene , xylene , water, methanol , ethanol , propanol , isopropanol , n- butanol , chloroform , dichloromethane , 1, 2- dichloroethane , tetrahydrofuran , diethyl ether , hexane , ethylacetate , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , N, N- dimethyl acetamide , diphenylether etc, or in these mixed solvent ,approximately 0 deg C or it is done with temperature range of 200 deg C.

reaction time is approximately 30 min or approximately 100 hours .

To do with means of that itself public knowledge it is possible halogenation reaction .

When 3 chloride phosphorus are used as for example halogenating agent , solventless , or inert solvent , for example tetrahydrofuran , dimethoxyethane , hexane , toluene , benzene , chloroform , dichloromethane , 1, 2- dichloroethane , dimethylformamide , dimethyl sulfoxide etc, or inthese mixed solvent , approximately 0 deg C or it is done with temperature range of 150 deg C making use of halogenating agent of approximately 5 times mole fromapproximately 1/3.

reaction time approximately 30 min or is approximately 10 hours .

In this way, it attaches on substituent conversion reaction compound which is acquired (I ) -compound (VIII ), with desire, can convert those substituent and compound (I\* ) -can acquire compound (VIII\* ).

In addition, compound which is acquired with substituent conversion (II\* ) -with reaction which from compound (VIII\* ) is stated in reaction scheme I, the compound (I\* ) can be produced.

In addition, compound which is acquired with these step (I\* ) - the compound (V\* ) can also use for following reaction without isolation and purification doing.

However, when compound has carbonyl group , amino group , hydroxyl group , carboxyl group in aforementioned all production method ,object compound can be acquired by fact that general protecting group is good beingintroduced by compound due to that itself known method beforehand, after reacting according to need , protecting group removes.

Here, for example optionally substituted ring it is good as

ば、置換基を有していても良い、環状または非環状アセタールまたはケタール;置換基を有していても良い、環状または非環状ジチオアセタール、またはジチオケタール;等が用いられる。

ここで、アミノ基の保護基としては、例えば低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル-カルボニル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、ベンゾイル等が用いられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、例えばメトキシジメチルメチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル(THP)等が用いられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C<sub>7-12</sub>アルキル(例えばベンジル、フェネチル、4-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル等)が用いられる。

また、カルボキシル基を 2-オキサゾリン環に変換して保護してもよい。

また、保護基の導入及び除去の方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法(例えば、プロテクティブグループスインオーガニックケミストリー(J.F. W. McOmie ら、プレナムプレス社)に記載の方法)が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外線、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。

#### 【0022】

前記の製造方法において用いられた原料化合物は、例えば、カツリツキー(Katritzky, A.R.)、"コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー"(COMPREHENSIVE HETEROCYCLIC CHEMISTRY) パーガモンプレス(PERGAMON PRESS)、1984 年、第 3 巻、57-156 頁、「新ビタミン学」日本ビタミン学会、昭和 44 年、131-190 頁等に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

また、他の原料化合物は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の

protecting group of carbonyl group, cyclic or the acyclic acetal or ketal group \*jp11 ;optionally substituted ring it is good, it can use cyclic or acyclic dithio acetal, or dithio ketal; etc.

Here, for example lower (C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

As protecting group of hydroxyl group, for example methoxy dimethyl methyl, trimethylsilyl, t-butyl dimethyl silyl, trimethylsilyl ethoxymethyl (SEM), it can use methoxymethyl, benzyloxy methyl, tetrahydropyranyl (THP) etc.

As protecting group of carboxyl group, for example lower (C<sub><sub>1- 6</sub></sub>

In addition, converting carboxyl group to 2-oxazoline ring, it is possible to protect.

In addition, that itself public knowledge or it can use method (method which is stated in for example [puretektubuguruupusuinooganikkukemisutorii] (J.F.W.McOmie and others, [purenamupuresu] corporation)) which correspondsto that, as method of introduction and removal of protecting group, for example acid, base, reduction and ultraviolet light, hydrazine, phenylhydrazine, N- methyl sodium dithiocarbamate thorium, [tetorabuchiruanmoniumufuruorido], it can use method which is treated with palladium acetate etc, but as removal method.

#### 【0022】

for example [katsuritsukii] (Katritzky, A.R.), "comprehensive heterocyclic chemistry" (COMPREHENSIVEHETEROCYCLICchemistry) [paagamonpuresu] (PERGAMONPRESS), 1984, method which is statedin Volume 3, 57-156page, "New vitamin study" Vitamin Society of Japan, 1969, 131-190page etc or it can produce starting material compound which is used inforementioned manufacturing method, with method which corresponds to that.

In addition, itself known method or it can produce other starting material compound with the method which corresponds to that.

When with each reaction of aforementioned this invention

状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

また、化合物(I)は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

#### 【0023】

本発明の化合物(I)は、

低毒性で安全であり、

GRK 阻害作用、

とりわけ強力な GRK2 阻害作用を有するので、

動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、

例えば、

心疾患(心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、不整脈、頻脈、心筋梗塞など)、

心筋虚血、

静脈機能不全、

心筋梗塞後の心不全移行、

高血圧症、

肺性心、

アテローム性を含む動脈硬化症(動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症な

compound is acquired with free state, following to conventional method, when it is possible to convert to salt, it is acquired, in addition as salt following to conventional method, it is possible also to convert to released form or other salt.

this requiring, from reaction mixture means. for example extraction, concentration, neutralization, filtration and recrystallization, of itself public knowledge [karamukuromatografii], by fact that it uses thin layer chromatography or other means, it can isolate and can refine compound (I) which is acquired.

It can produce salt of compound (I), by fact that inorganic acid or organic acid is added to for example compound (I) in accordance with means of that itself public knowledge.

When optical isomer can exist in compound (I), to produce individually it is possible also in each case of these individual optical isomer and those mixture being something which is included naturally in range of the this invention, optical resolution to do with desire these isomer in accordance with the means of that itself public knowledge.

In addition, it is something to which compound (I) is good even with hydrate, in each case of hydrate and nonhydrate is included in range of this invention.

#### [0023]

As for compound (I) of this invention,

Being safe with low toxicity,

GRK inhibition,

Especially, because it possesses strong GRK2 inhibition,

animal especially vis-a-vis mammal (for example human, monkey, cat, pig, horse, bovine, mouse, rat, Cavia (guinea pig), dog, rabbit etc),

for example

heart disease (cardiomegaly, acute heart failure and \* includes \* blood characteristic such as chronic heart failure, cardiomyopathy, angina pectoris, myocarditis, arrhythmia, tachycardia, myocardial infarct which),

myocardial ischemia,

vein functional failure,

heart failure movement after myocardial infarct,

hypertension,

lung characteristic heart,

arteriosclerosis which includes atheromatous (Such as aneurysm, coronary arteriosclerosis, brain arteriosclerosis,



ど)、

血管肥厚、

インターベンション(経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など)後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、

バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、

人工心肺手術後の心機能低下、

呼吸器疾患(かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など)、

骨疾患(骨折、再骨折、骨変形・変形脊椎症、骨肉腫、骨髄腫、骨形成不全、側弯症等の非代謝性骨疾患、骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異常栄養症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など)、

炎症性疾患(網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症;慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨膜炎等の関節炎;手術・外傷後の炎症;腫脹の緩解;咽頭炎;膀胱炎;肺炎;アトピー性皮膚炎;クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患;髄膜炎;炎症性眼疾患;肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など)、

アレルギー疾患(アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど)、

薬物依存、

神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など)、

中枢神経障害(脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など)、

peripheral arteriosclerosis ),

blood vessel hyperplasia ,

blood vessel hyperplasia or plugging and organ disorder , after intervention (Such as percutaneous angioplasty , stent placement , coronary artery endoscope , intravascular ultrasound , crown note thrombolysis therapeutic method )

blood vessel re-plugging \*restenosis , after bypass surgery

heart function decrease after artificial cardiopulmonary surgery ,

Breathing apparatus disorder (Such as common cold , pneumonia , asthma , pulmonary hypertension , lung thrombus \*pulmonary embolus ),

bone disease (bone fracture , re-bone fracture , bone deformation & deformation spine symptom, osteosarcoma , myeloma , bone formation failure , side \* symptom or other non- metabolic bone disease , bone loss , osteoporosis , osteomalacia , rickets , fibrous osteitis , renal osteodystrophy , bone [peechetto ] illness, such as the stiffness characteristic neuromyelitis , chronic rheumatoid arthritis , deformation behavior knee joint flame and in those similar disorder destruction of joints tissue ),

inflammatory disease (retinopathy , kidney symptom and nerve disorder , large vascular disorder or other diabetic complication ;chronic rheumatoid arthritis , arthritis deformans , rheumatism way gentle solution of inflammation ;enlargement after neuromyelitis , periostitis or other arthritis ;surgery \*external scratch ; pharyngitis ; bladder flame; such as pneumonia ;endogenous eczema ;Crohn's disease , ulcerative colitis or other inflammatory bowel disease ;meningitis ;inflammatory ophthalmic disease ;pneumonia , silicon lung , lung sarcoidosis , lung tuberculosis or other inflammatory lung disorder ),

allergy (Such as allergic rhinitis , conjunctivitis , alimentary canal allergy , pollen allergy , anaphylaxis ),

drug dependency ,

nerve degenerative illness (Such as Alzheimer's disease , Parkinson's disease , amyotrophic lateral sclerosis , AIDS encephalopathy ),

central nerve disorder (Such as cerebral hemorrhage and cerebral infarction or other disorder and its sequela & complication , head trauma , spine damage , cerebral edema , perception dysfunction , perception functional abnormality , autonomic dysfunction , autonomic nerve functional abnormality , multiple sclerosis ),

痴呆症、  
 記憶障害、  
 意識障害、  
 健忘症、  
 不安症状、  
 緊張症状、  
 不快精神状態、  
 精神疾患(うつ病、てんかん、アルコール依存症など)、  
 虚血性末梢循環障害、  
 深部静脈血栓症、  
 閉塞性末梢循環障害、  
 閉塞性動脈硬化症、  
 閉塞性血栓性血管炎、  
 糖尿病(1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病など)、  
 糖尿病性合併症(神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害など)、  
 尿失禁、  
 代謝・栄養障害(肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症、など)、  
 インスリン抵抗性症候群、  
 シンドローム X、  
 内臓肥満症候群、  
 男性または女性の性機能障害等の予防・治療など、  
 ならびに G 蛋白共役型受容体との関連が深い疾患、例えば、血圧日内変動異常、脳血管障害(無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞など)、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症(神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など)、腎疾患(腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、糖尿病性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、透析の合併症、放射

dementia ,  
 memory impairment ,  
 cognitive disorder ,  
 Amnesia ,  
 anxiety disease ,  
 tension disease ,  
 unpleasant emotion state ,  
 psychiatric disease (Such as depression , epilepsy , alcohol addiction ) ,  
 ischaemic peripheral circulation disorder ,  
 deep part venous thrombosis ,  
 occlusive peripheral circulation disorder ,  
 arteriosclerosis obliterans ,  
 occlusive thrombus characteristic angitis ,  
 diabetes (Such as 1 type diabetes , type 2 diabetes , pregnancy diabetes ) ,  
 diabetic complication (nerve disorder , kidney symptom , retinopathy , cataracts , large vascular disorder , osteoporosis , diabetic high osmotic pressure coma and infection , diabetic necrosis , mouth cavity xerosis , such as decrease and cerebral blood vessel disorder , peripheral blood line disorder of auditory sense ) ,  
 urinary incontinence ,  
 metabolism \*nutrition disorder (obesity , hyperlipidemia , hypercholesterolemia , diabetes , glucose tolerance abnormality , high uric acid blood symptom , high potassium blood symptom and high sodium blood symptom , such as ) ,  
 insulin resistance syndrome ,  
 [shindoroomu ] X ,  
 internal organs obesity group ,  
 Characteristic dysfunction or other prevention and treatment etc of male or women ,  
 And disorder , for example blood pressure circadian variation abnormality , cerebral blood vessel disorder whose relation with Gprotein conjugation type receptor is deep (Such as asymptomatic cerebral blood vessel disorder , transient ischemic attack , apoplectic stroke , cerebrovascular dementia , hypertensive encephalopathy , cerebral infarction ) , the recurrence and sequela of cerebral edema , cerebral circulation disorder , cerebral blood vessel disorder (Such as neurologic feature , neurologic feature , visible disease state , daily activity disorder ) , kidney disease (nephritis , glomerular

線照射による腎症を含む臓器障害など)、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患(緑内障、高眼圧症など)、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患(虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など)、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病(例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等)、肝臓疾患(慢性を含む肝炎、肝硬変など)、門脈圧亢進症、消化器疾患(胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂など)、血液・造血器疾患(赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など)、固形腫瘍、腫瘍(悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器(例、胃、腸など)癌など)、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患(アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など)、クロイツフェルト-ヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患(膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など)、婦人科疾患(更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など)、環境・職業性因子による疾患(放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など)、感染症(サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など)、毒血症(敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシシンショック症候群など)、耳鼻咽喉疾患(メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など)、皮膚疾患(ケロイド、血管腫、乾癬など)、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患などの予防又は治療に有用であり、中でも心不全等の予防又は治療に使用することが望ましい。

nephritis, glomerular muscardine, renal failure, thrombogenicity microangiopathic symptom, diabetic nephropathy, nephrotic syndrome, hypertension characteristic kidney muscardine, includes kidney symptom with complication, irradiation of dialysis such as organ disorder which), erythrocyte increasesymptom after transplant & rejection reaction, ophthalmic disease after hypertension \*organ disorder \*blood vessel hyperplasia, transplant (Such as glaucoma, high intraocular pressure symptom), thrombosis, multiorgan failure, endothelium dysfunction, hypertension characteristic ringing in the ear, other cardiovascular disease (Such as ischaemic cerebral circulation disorder, Raynaud's disease, Buerger's disease), chronic obstructive pulmonary disease, interstitial pneumonia, carinii pneumonia, collagen disease (Example, systemic erythematodes \* and scleroderma, occurring frequently arteritis etc), liver disorder (Includes chronic such as hepatitis, liver cirrhosis which), the portal vein pressure accentuation symptom, digestive system disease (disorder, dyspepsia, esophagus ulcer, pancreatitis, colonic polyp, gallstone disease, hemorrhoid after gastritis, stomach ulcer, stomach cancer, stomach surgery \*, such as vein clot rupture of esophagus and stomach), blood \*hematopoietic organ disorder (Such as erythrocyte increase symptom and vascular purpura, autoimmune hemolytic anemia, disseminated intravascular clotting syndrome, occurring frequentlycharacteristic bone marrow symptom), solid neoplasm, neoplasm (Such as malignant melanoma, malignant lymphoma, digestive organ (Example, such as stomach, intestine) cancer), cancer and transfer, endocrine disorder of cachexia, cancer which accompanies that (horse mackerel Song illness, [kussingu] syndrome, brown cell kind, such as idiopathic aldosterone symptom), Creutzfeldt-Jakob disease \*\* illness, urinary tract \*male characteristic vessel disorder (Bladder flame, such as prostatic hyperplasia, prostate cancer, characteristic infection), gynecological disease (Such as climacteric disorder, pregnancy poisoning, endometriosis, uterine leiomyoma, ovary disorder, mammary gland disorder, characteristic infection), with environment \*occupation characteristic factor disorder (With radiation disorder, ultraviolet light \*infrared light \*laser beam such as disorder, Takayama illness), infection (site mega jp11 virus, [infuruenzairusu], herpes virus or other viral infectious disease, rickettsial infection symptom, such as bacterial infection), thepoison blood symptom (Blood poisoning and blood poisoning characteristic shock, endotoxin characteristic shock, gram negative blood poisoning, such as toxin shock syndrome), ear nose laryngopharynx disorder (Such as [menueru] syndrome, ringing in the ear, flavor disorder, vertigo, equilibrium disorder, swallowing disorder), dermatitis (Such as cheloid, angioma, psoriasis), being usefulin dialysis low blood pressure, myasthenia gravis,

ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞、狭心症発作、心臓バイパス術、血栓溶解療法および冠血管再建術後の予後の治療などが含まれ、また、心不全の治療という概念には、心不全の進展抑制や重症化抑制、あるいは重症心不全に対する非薬物療法（大動脈内バルーンパンピング、補助人工心臓、バチスタ術、細胞移植、遺伝子治療、心臓移植等）施行時における心機能の維持なども含まれる。

#### 【0024】

本発明の化合物(I)はそのままあるいは薬理的に許容される担体を配合、賦形剤、希釈剤等を適宜し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物(I)を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤、吸入剤(インハレーション)等が挙げられる。

また、適当な基剤(例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等)と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物(I)の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

#### 【0025】

化合物(I)を前記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。

また、前記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

chronic fatigue syndrome or other systemic illness or other prevention or treatment, it is desirable to use for heart failure or other prevention or the treatment even among them.

Here, myocardial infarct, angina pectoris, heart bypass surgery, thrombolysis therapeutic method and treatment etc of prognosis after crown blood vessel reconstruction are included by concept of prevention of heart failure, in addition, in the concept of treatment of heart failure, development control and serious illness conversion control of heart failure or maintenance etc of heart function at the time of non- psychopharmacologic treatment (Inside aorta [baruunpanpingu], auxiliary artificial heart, [bachisuta] technique and cell transplant, genetic therapeutic, heart transplant etc) enforcement for severe heart failure are included.

#### 【0024】

compound (I) of this invention that way or combines pharmacologically acceptable carrier carrier, as needed does vehicle, diluent, etc can prescribe to oral or parenteral.

As for formulation of this invention which contains compound (I), for example tablets (sugar-coated tablet, film-coated tablet pill is included.), pill, granule, powder, capsules (soft capsules is included.), you can list syrup, emulsion, suspension etc as formulation when the oral dosage it does, in addition, you can list for example injectable, fill agent, drip, suppository, inhalant (inhalation) etc as formulation when parenteral administration it does.

In addition, also it is effective to make sustained release formulation, suitable base (polymer of copolymer, butanoic acid of polymer, butanoic acid-glycolic acid of polymer, glycolic acid of example and butanoic acid and mixture, poly glycerol fatty acid ester etc of polymer of glycolic acid) with combining.

content of compound (I) in this invention formulation differs according to form of formulation, but they are 2 or 85 weight %, preferably 5 to 70 weight % usually, vis-a-vis total formulation.

#### 【0025】

manufacturing method of public knowledge which is used generally with this said field as the method which produces compound (I) in aforementioned formulation, can be applied.

In addition, when it produces in aforementioned formulation, when making formulation of according to need, in formulation field usually, as needed, the suitable amount containing vehicle, binder, disintegrating agent, lubricant, sweetener, surfactant, suspending agent, emulsifier etc which is used, it can produce.

例えば、化合物(I)を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。

また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

#### 【0026】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル 40 等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。

更に、化合物(I)を前記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

#### 【0027】

化合物(I)を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。

When for example compound (I) make it makes tablets , containing vehicle , binder , disintegrating agent , lubricant , etc it is possible, to produce, when make it makes pill and the granule , containing vehicle , binder , disintegrating agent , etc it can produce.

In addition, when powder and make it makes capsules , when vehicle etc, make it makes syrup , when sweetener etc, emulsion or make it makes suspension containing suspending agent , surfactant , emulsifier , etc it can produce.

#### 【0026】

As example of vehicle , you can list lactose , sucrose , fructose , starch , sucrose , microcrystalline cellulose , Glycyrrhiza powder , mannitol , sodium hydrogen carbonate , calcium phosphate , calcium sulfate etc.

As example of binder , 5 or 10 weight %starch spreading liquid , 10 or 20 weight %gum arabic liquid or you can list gelatin liquid , 1 to 5 weight %traganth liquid , [karubokishimechiruseruroosu ] liquid , sodium alginate method liquid , glycerin etc.

As example of disintegrating agent , you can list starch , calcium carbonate etc.

As example of lubricant , amount of magnesium stearate \*\* , you can list stearic acid , calcium stearate \* and purified talc etc.

As example of sweetener , you can list fructose , fructose , invert sugar , sorbitol , xylitol , glycerin , single syrup etc.

As example of surfactant , you can list sodium lauryl sulfate \* and polysorbate 80, sorbitan mono fatty acid ester , polyoxyl stearate sill 40 etc.

As example of suspending agent , gum arabic , sodium alginate method , [karubokishimechiruseruroosunatoriumu ] , you can list methylcellulose , bentonite (DANA 71.3.1a.1-2 ) etc.

As example of emulsifier , you can list gum arabic , traganth , gelatin , polysorbate 80 etc.

Furthermore, when compound (I) is produced in aforementioned formulation , with desire, in refining field usually, colorant , preservative , fragrance , flavoring , stabilizer , thickener etc which is used can be added suitable amount , suitable amount .

#### 【0027】

You can use formulation of this invention which contains compound (I) , safely with stability and low toxicity .

その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば心不全の患者に経口投与する場合には、成人(体重約 60kg)1 日当りの投与量は有効成分(化合物(I))として約 1 ないし 1000mg、好ましくは約 3 ないし 300mg、さら好ましくは約 10 ないし 200mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与することができる。

本発明の化合物(I)を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば注射剤)の形で投与する。

その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1kg あたり約 0.01mg~約 100mg、好ましくは約 0.01~約 50mg、より好ましくは約 0.01~約 20mg を静脈注射により投与するのが好都合である。

注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。

かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物(I)を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。

注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液(例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール(例えばエタノール)、ポリアルコール(例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルベート 80、HCO-50)などと併用してもよい。

油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。

また、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど)などと配合してもよい。

調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

また、本発明の製剤(化合物(I)を含有する製剤)

Approximately 1 or 1000 mg, preferably approximately 3 or 300 mg, plate preferably approximately with 10 or 200 mg, these one time or 2 or dividing into thrice compound (I) as, it can prescribe. As for dose of 1 day when with such as state of patient and types, administration route of body weight, compound different, oral dosage it does in patient of for example heart failure, as for dose of adult (body weight approximately 60 kg) per day active ingredient

Case compound (I) of this invention is prescribed to parenteral, usually, it prescribes in form of liquid (for example injectable).

As for single dose, usually body weight per kg approximately 0.01 mg ~ approximately 100 mg, preferably approximately 0.01 - approximately 50 mg, more preferably approximately prescribing 0.01 - approximately 20 mg with vein injection is conducive different even such as administration object, object organ, disease, administration method to shape of for example injectable.

As injectable, other than and subcutaneous injectable, endodermal injectable, intramuscular injectable, intravenous drip etc vein injectable are included, the [iontoforeshisu] percutaneous agent etc is included in addition as retention formulation.

compound (I) of itself known method, namely, this invention it melts this injectable in aqueous solution or the oily liquid of sterile, suspension or it is manufactured by fact that it emulsifies.

You can list physiological saline, fructose and isotonic liquid (Such as for example D-sorbitol, D-mannitol, sodium chloride) etc which includes other adjunctive drug as aqueous solution of injectable, suitable solubilizer, for example alcohol (for example ethanol), poly alcohol (for example propylene glycol part, polyethylene glycolated jp11), are possible to jointly use with nonionic surfactant (for example polysorbate 80, HCO-50) etc.

As oily liquid, you can list sesame oil, soybean oil, etc you are possible to jointly use with benzyl benzoate, benzyl alcohol etc as solubilizer.

In addition, buffer (for example phosphate buffer, sodium acetate buffer), anesthetic (Such as for example benzalkonium chloride, procaine hydrochloride), stabilizer (Such as for example human blood serum albumin, polyethylene glycolated jp11), it is possible to combine with preservative (Such as for example benzyl alcohol, phenol) etc.

injection liquid which is manufactured, usually, is filled in ampoule.

In addition, formulation (formulation which contains

は、適宜、通常心不全治療に用いられる薬剤、例えば、ジギタリス、カテコラミン（例、ドブタミン、ドパミン、デノパミン、ザモテロール等）、β遮断薬（ビソプロロール、カルベジロール等）、硝酸薬（ニトログリセリン等）、ヒドララジン、Ca拮抗薬（アムロジピン等）、ACE阻害薬（エナラプリル等）、AII拮抗薬（カンデサルタン等）、利尿薬（フロセミド等）、PDE阻害薬（ミルリノン等）、Ca感受性増加薬（ピモベンダン等）、血栓溶解薬（t-PA等）、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン等）、抗血小板薬（アスピリン等）、抗不整脈薬（アミオダロン等）、HMG-CoA還元酵素阻害薬（アトロバスタチン等）、α遮断薬（プラゾシン等）、心房利尿ペプチド、NEP阻害薬（ファシドトリル等）、エンドセリン拮抗薬（ボセンタン等）、アルドステロン拮抗薬（スピロノラクトン等）、バソプレシン拮抗薬（コニバプタン等）、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬、等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適宜配合して使用することが出来る。

更に、重症心不全に対する非薬物療法、例えば、補助循環法（大動脈内バルーンポンピング、補助人工心臓等）、パチスタ術、心臓移植等と併用して使用することができる。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせ、併用療法として適用することも可能である。

抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNFα抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイドβワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。

また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、β受容体やアデニレートサイクเลสなどのシグナル伝達系に関連する遺伝子を用いた治療法、βARKctやβアレステンなどGRKと関連

compound (I)) of this invention as needed, drug, for example digitalis, which usually is used for heart failure treatment [katekoramin] (Example and dobutamine, dopamine, denopamine, [zamoterooru] etc), the β-blocker (bisoprolol, carvedilol etc), nitric acid medicine (nitroglycerine etc), hydralazine, Ca antagonist (amlodipine etc), ACE inhibitor (enalapril etc), AII antagonist (candesartan etc), diuretic (furosemide etc), PDE inhibitor (milrinone etc), Ca sensitivity increase medicine (pimobendan etc), thrombolytic (t-PA etc), anticoagulant (heparin, warfarin etc), antiplatelet agent (aspirin etc), antiarrhythmic drug (amiodarone etc), HMG-CoA reductase inhibitor (atorvastatin etc), the α-blocker (prazosin etc), the atrium diuresis peptide, NEP inhibitor (fasidotril etc), endothelin antagonist (bosentan etc), aldosterone antagonist (spironolactone etc), vasopressin antagonist ([konibaputan] etc), jointly using with [matorikkusumetaropuroteaaze] inhibitor, etc, or combining these pharmaceutical component appropriately, it can use.

Furthermore, non- psychopharmacologic treatment, for example assisted circulation method for severe heart failure (Inside aorta [baruunpanpingu], auxiliary artificial heart etc), jointly using with [bachisuta] technique and heart transplant, etc you can use.

Furthermore, when applying compound of this invention to the above-mentioned each disorder, organism formulation (Such as example: antibody, vaccine formulation) with also being possible to jointly use, in addition, combining with genetic therapeutic method etc, as the combination therapy also it is possible to apply.

As antibody and vaccine formulation, vaccine formulation, CETP antibody, TNFα antibody for vaccine formulation, CETP for the for example angiotensin II and antibody, amyloid β vaccine formulation, 1 type diabetes vaccine (Such as DIAPEP-277 of Peptor corporation) or other other things for the other cytokine, You can list antibody or vaccine, sugar metabolism and for protein which participates in insulin resistance antibody or vaccine formulation etc regarding the enzyme and protein which participate in clotting \*fibrinolytic system of antibody or the vaccine formulation, blood for enzyme and protein which participate in cytokine, renin \*angiotensin enzyme and antibody or vaccine formulation, blood lipid metabolism for its product.

In addition, as genetic therapeutic method, gene which it is related to enzyme and protein which participate in therapeutic method, blood lipid metabolism which uses therapeutic method, antisense which uses treatment method, NF-κB [dekoi] or other DNA [dekoi] which such as treatment method, βARKct uses gene which with GRK and the β

する遺伝子を用いた治療法、NF $\kappa$ B デコイなどの DNA デコイを用いる治療法、アンチセンスを用いる治療法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又は HDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGF などの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNF などのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。

また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)や筋肉への分化能を有する他の細胞(胚幹細胞、筋芽細胞など)の移植を利用した血管および心筋新生療法と併用することも可能である。

【0028】

#### 【発明の実施の形態】

本発明をさらに以下の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明するが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は TLC(Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行なわれた。

TLC 観察においては、TLC プレートとしてメルク(Merck)社製の 60F<sub>254</sub> または富士シリシア化学社製の NH を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。

カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル 60(70 ないし 230 メッシュ)またはキーゼルゲル 60(230 ないし 400 メッシュ)、もしくは和光純薬社製ワコーゲル C-300(45~75  $\mu$ M)を用いた。

カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカ NH-DM1020(100 ないし 200

mesh) which use treatment method, ;be receptor which uses for example cytokine, renin \*angiotensin enzyme and gene which it is related to its product and gene which it is related to [adenireetosaikureesu] or other signal transduction system it is related (It is related to metabolism, excretion, absorption of for example cholesterol or triglyceride or the HDL-cholesterol or blood phospholipid such as gene which) You can list treatment method, sugar metabolism which uses gene which it is related to the enzyme and protein (Such as for example HGF, VEGF or other growth factor) which participate in neovascularization therapeutic method which designates treatment method, peripheral blood vessel plugging symptom etc which is used as object and antisense etc for treatment method, TNFor other cytokine which uses gene which it is related to protein which participates in insulin resistance.

In addition, also it is possible to jointly use with blood vessel and the cardiac muscle newborn therapeutic method which utilize various organ regeneration method and bone marrow cell (Such as bone marrow mononuclear cell, bone marrow stem cell) and transplant of other cell (Such as embryonic stem cell, myoblast) which such as heart regeneration, kidney regeneration, pancreatic regeneration, revascularization possesses differentiation talent to muscle.

【0028】

#### [Embodiment of the Invention]

this invention furthermore is explained in detail with Working Example, Formulation Example and the Working Example below, but these examples are not something which limits the this invention with mere actual example, in addition range of this invention it is possible to change in range which does not deviate.

Liquation in [karamukuromatografii] of Working Example with TLC (Thin Layer Chromatography, thin layer chromatography) was done under observing.

With 60 F<sub>254</sub> of Merck Ltd. (Merck) supplied or NH of Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500) supplied, as developing solvent regarding TLC observation, as TLC plate with [karamukuromatografii] the UV detector was adopted with solvent which is used as elution solvent, as the detection method.

silica gel for column similarly keiselguhr 60 of Merck make (70 or 230 mesh) or keiselguhr 60 (230 or 400 mesh), or used Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875) supplied Wako Gel C-300 (45 - 75;  $\mu$ M).

basic silica gel for column used basic silica NH-DM 1020 (100 or 200 mesh) of Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB



0 メッシュ)を用いた。

NMR スペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアン Gemini 200 型、あるいは Mercury 300 型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを  $\delta$  値で、カップリング定数を Hz で示した。

IR スペクトルは島津 FTIR-8200PC 型スペクトロメーターで測定した。

混合溶媒において ( ) 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。

また溶液における%は溶液 100ml 中の g 数を表わす。

また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

69-074-5500 ) supplied .

nmr spectrum measured with Varian Gemini 200 type, or Mercury300 type spectrometer making use of tetramethylsilane as inside or outside standard , chemical shift with the  $\delta$  value , showed the coupling constant with Hz .

It measured IR spectrum with Shimadzu FTIR -8200PC type spectrometer .

numerical value which is shown inside ( ) in mixed solvent is volume proportion of each solvent .

In addition in solution , % number of grams in solution 100ml is displayed.

In addition signal in Reference Example , Working Example is next kind of meaning.

s	: シングレット (singlet)			
s	: singlet (singlet )			
d	: ダブルレット (doublet)			
d	: doublet (doublet )			
t	: トリプレット (triplet)			
t	: triplet (triplet )			
q	: クワルテット (quartet)			
q	: quartet (quartet )			
dd	: ダブル	ダブルレット (double doublet)		
dd	: double	doublet (double doublet )		
dt	: ダブル	トリプレット (double	triplet)	
dt	: double	<seq>double triplet	triplet )	
dq	: ダブル	クワルテット (double	quartet	)
dq	: double	<seq>double quartet	quartet	)

e doublet)

edoublet )

td :トリプル ダブルレット (triple doublet)

td:triple doublet (triple doublet )

tt :トリプル トリプレット (triple triplet)m :マルチプレット (multiplet)

tt:triple triplet (triplet triplet ) m:multiplet (multiplet )

br :ブロード (broad)					
br:broad (broad )					
brs :ブロード シングレット (broad singlet)					
brs:broad singlet (broadsinglet )					
J :カップリング定数 (coupling constant)					
J:coupling constant (coupling constant )					
WSC :水溶性カルボジイミド					
WSC:water solubility carbodiimide					
THF :テトラヒドロフラン					
THF :tetrahydrofuran					
DMF :ジメチルホルムアミド					
DMF :dimethylformamide					
DMSO :ジメチルスルホキシド					
DMSO :dimethyl sulfoxide					
HOBt :1-ヒドロキシベンズトリアゾール					
HOBt :1- hydroxy benztriazole					
EtOAc :酢酸エチル					
EtOAc:ethylacetate					
MCPB	A :m-クロル過安息香酸				
MCPB	A:m-chloroperbenzoic acid				

【0029】

## 【実施例】

## 実施例 1

## (化合物 1 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)にベンジラミン(0.22ml)と p-トルエンスルホン酸一水

【0029】

## [Working Example (s)]

## Working Example 1

## (Production of compound 1 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) benzylamine (0.22

和物(36mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをメタノール(10ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.12g)を加えて室温で 40 分撹拌した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付し、濃縮して N-ベンジル-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 1)(0.31g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.80-2.01(2H,m), 2.47(3H,s), 3.17(3H,s), 3.22-3.29(1H,m), 3.61-3.70(1H,m), 3.73(1H,t,J=3.9Hz), 3.85(2H,s), 7.22-7.36(5H,m), 7.86(1H,s).

【0030】

#### 実施例 2

##### (化合物 2 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、13mg)を N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)にけん濁させ、3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール(0.06g)を加えて室温で 30 分撹拌した。

N-ベンジル-4-(クロロメチル)-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(0.11g)を加え、室温で 2 時間 30 分撹拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、酢酸エチルで抽出した。

有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=20:1)に付し、濃縮して N-ベンジル-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンズアミド(化合物 2)(86mg)

ml ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (36 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, it melted residue in methanol (10 ml ), 40 minutes itagitated with room temperature including sodium borohydride \* (0.12 g ).

It concentrated, separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =3:1 ), concentrated and it acquired N-benzyl -2, 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 1 ) (0.31 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.80 - 2.01 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.22 - 3.29 (1 H, m ), 3.61 - 3.70 (1 H, m ), 3.73 (1 H, t, J=3.9Hz ), 3.85 (2 H, s ), 7.22 - 7.36 (5 H, m ), 7.86 (1 H, s ).

[0030]

#### Working Example 2

##### (Production of compound 2 )

suspension doing sodium hydride (oily , 60%, 13mg ) in N, N- dimethylformamide (5 ml ), 30 minutes it agitatedwith room temperature 3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole including (0.06 g ).

N- benzyl -4- (chloromethyl ) -N- including (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) benzamide (0.11 g ), equivalent of 2 hours 30 it agitated with room temperature .

separating it did including water and ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , extracted with the ethylacetate .

You washed organic layer together with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =20:1 ), concentrated and N- benzyl -N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) - 4 - itacquired [ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] benzamide (compound 2 ) (86

JP2003321472A

2003-11-11

を無色結晶として得た。

mg ) as colorless crystal .

mp. 103-106 deg C

mp.103 -106deg C

元素分析値	C <sub>39</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O・O. 5H <sub>2</sub> Oとして			
elemental analysis values	C <sub>39</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O*0.5H <sub>2</sub> O doing			
Calcd.	C, 76. 32; H, 6. 08;		N,	13. 69.
Calcd.	C,76.32;H,6.08;		N,	13.69 .
Found	C, 76. 38	; H, 6. 15	N,	13. 46.
Found	C,76.38	; H,6.15	N,	13.46 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.89(2H,brs), 2.48 (3H,s), 3.0-3.5(2H,m), 3.05(3H,s), 3.8-4.0(1H, m), 5.02(1H,brs), 5.41(3H,brs), 6.68(1H,s), 7.0 -7.6(17H,m), 7.78-7.87(3H,m).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);δ 1.89 (2 H, brs ), 2.48 (3 H, s ), 3.0 - 3.5 (2 H, m ), 3.05 (3 H, s ), 3.8 - 4.0 (1 H, m ), 5.02 (1 H, brs ), 5.41 (3 H, brs ), 6.68 (1 H, s ), 7.0 - 7.6 (17 H, m ), 7.78 - 7.87 (3 H, m ).

## 【0031】

## 【0031】

## 実施例 3

## Working Example 3

## (化合物 3 の製造)

## (Production of compound 3 )

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェニルチオアニリン(2.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(40mg)を加え、二日間加熱還流した。

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on two days heating and refluxing it made toluene solution (10 ml )of (0.35 g ) 2 -phenylthio aniline (2.0 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (40 mg ).

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

濃縮して残さに 5%水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、室温で 3 日間攪拌した。

Concentrating, in residue 3 -day period it agitated with room temperature 5%sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

solid was filtered, mother liquor was extracted with ethylacetate .

飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

You washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、濃縮して残さをエーテル-ヘキサンから再結晶して2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 3)(70mg)を無色結晶として得

Attaching on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ), concentrating and recrystallization doing residue from ether -hexane 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 3 ) (70

た。

mg ) as colorless crystal .

mp. 99-101 deg C

mp.99-101deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> Sとして				
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S doing				
Calcd.	C, 69. 58;	H,	6. 12;	N,	15. 46.
Calcd.	C,69.58;	H,	6.12 ;	N,	15.46 .
Found	C, 69. 36	H,	6. 08	N,	15. 25.
Found	C,69.36	H,	6. 08	N,	15.25 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.86-2.02(2H,m), 2.47(3H,s), 2.97-3.23(2H,m), 3.06(3H,s), 4.5-4.6(1H,m), 4.92(1H,d,J=7.4Hz), 6.75-6.83(2H,m), 6.99-7.03(2H,m), 7.11-7.23(3H,m), 7.31-7.39(1H,m), 7.54(1H,dd,J=1.4Hz,7.8Hz), 7.82(1H, s).

【0032】

## 実施例 4

## (化合物 4 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.66g)のトルエン溶液(20ml)にアニリン(1.7ml)と p-トルエンスルホン酸一水和物(70 mg)を加え、8 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(10ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.22g)を加えて室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加え分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをジイソプロピルエーテルから再結晶して 2,8-ジメチル-N-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 4)(0.28

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.86 - 2.02 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.97 - 3.23 (2 H, m), 3.06 (3 H, s), 4.5 - 4.6 (1 H, m), 4.92 (1 H, d, J=7.4Hz), 6.75 - 6.83 (2 H, m), 6.99 - 7.03 (2 H, m), 7.11 - 7.23 (3 H, m), 7.31 - 7.39 (1 H, m), 7.54 (1 H, dd, J=1.4Hz, 7.8Hz), 7.82 (1 H, s).

【0032】

## Working Example 4

## (Production of compound 4 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 8 -hour heating and refluxing it made toluene solution (20 ml ) of(0.66 g ) aniline (1.7 ml ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (70 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (10 ml ), 12 hours itagitated with room temperature including sodium borohydride \* (0.22 g ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from diisopropyl ether jp11 and 2 and 8-dimethyl -N- phenyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine

g)を無色結晶として得た。

mp.138-139 deg C

-5-amine (compound 4 ) (0.28 g ) as colorless crystal .

mp.138-139deg C

元素分析値	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> として				
elemental analysis values	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> doing				
Calcd.	C, 70. 84 ;	H,	7. 13 ;	N,	22. 03 .
Calcd.	C,70.84;	H,	7.13 ;	N,	22.03 .
Found	C, 70. 90	H,	7. 28	N,	22. 16 .
Found	C,70.90	H,	7. 28	N,	22.16 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.78-2.17(2H,m), 2.50(3H,s), 3.18(3H,s), 3.26-3.55(2H,m), 3.69 (1H,d,J=6.2Hz), 4.51-4.58(1H,m), 6.65-6.79(3 H,m), 7.21(2H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H,s).

【0033】

#### 実施例 5

##### (化合物 5 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.70g)のトルエン溶液(20ml)に2-[(4-メトキシフェニル)チオ]アニリン(2.5g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(75mg)を加え、29 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮して 1.0g の黄色アモルファスを得た。

このうち 0.30g を無水テトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、0 deg C で水素化リチウムアルミニウム(30mg)を加えた。

0 deg C で 45 分間攪拌した。

水を加え、セライトで固体を濾去し、母液を酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、濃縮して N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラ

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.78 - 2.17 ( 2 H , m ) , 2.50 ( 3 H , s ) , 3.18 ( 3 H , s ) , 3.26 - 3.55 ( 2 H , m ) , 3.69 ( 1 H , d , J=6.2Hz ) , 4.51 - 4.58 ( 1 H , m ) , 6.65 - 6.79 ( 3 H , m ) , 7.21 ( 2 H , t , J=7.8Hz ) , 8.02 ( 1 H , s ) .

[0033]

#### Working Example 5

##### (Production of compound 5 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on 29 hour heating and refluxing it made toluene solution ( 20 ml ) of ( 0.70 g ) 2 - [ ( 4 -methoxyphenyl ) thio ] aniline ( 2.5 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate ( 75 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate ) .

Concentrating, it acquired yellow amorphous of 1.0 g.

0.30 g inside this was melted in anhydrous tetrahydrofuran \* ( 5 ml ) , lithium aluminum hydride Niu \* ( 30 mg ) was added with 0 deg C.

45 min it agitated with 0 deg C.

Including water, solid was filtered with celite , mother liquor was extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ) , concentrated and N- ( 2 and 8 -dimethyl -5, 6,

ヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-((4-メトキシフェニル)スルファニル)フェニル]アミン(化合物 5)(61mg)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.81-2.06(2H,m), 2.49(3H,s), 3.03-3.23(2H,m), 3.09(3H,s), 3.76(3H,s), 4.50-4.58(1H,m), 4.89(1H,d,J=6.6Hz), 6.68-6.79(4H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.25-7.33(1H,m), 7.49(1H,dd,J=1.6Hz,7.6Hz), 7.87(1H,s).

## 【0034】

## 実施例 6

## (化合物 6 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェノキシアニリン(1.9g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 2 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、濃縮して N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-フェノキシフェニル)アミン(化合物 6)(0.28g)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.92-2.02(1H,m), 2.04-2.13(1H,m), 2.47(3H,s), 3.12(3H,s), 3.24-3.39(2H,m), 4.22(1H,d,J=7.2Hz), 4.54-4.60(1H,m), 6.67-6.74(1H,m), 6.81-6.98(4H,m), 7.01-7.09(2H,m), 7.25-7.33(2H,m), 7.97(1H,s).

## 【0035】

## 実施例 7

7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- itacquired [2 - (4 -methoxyphenyl ) sulfanyl ) phenyl ] amine (compound 5 ) (61 mg ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.81 - 2.06 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.03 - 3.23 (2 H, m ), 3.09 (3 H, s ), 3.76(3 H, s ), 4.50 - 4.58 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=6.6Hz ), 6.68 - 6.79 (4 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.25 -7.33 (1 H, m ), 7.49 (1 H, dd, J=1.6Hz , 7.6Hz ), 7.87 (1 H, s ).

## 【0034】

## Working Example 6

## (Production of compound 6 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 -phenoxylaniline (1.9 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:4 ).

Concentrating, in residue 2 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate ), concentrated and N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- itacquired (2 -phenoxy phenyl ) amine (compound 6 ) (0.28 g ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.92 - 2.02 (1 H, m ), 2.04 - 2.13 (1 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.12 (3 H, s ), 3.24 -3.39 (2 H, m ), 4.22 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.54 - 4.60 (1 H, m ), 6.67 - 6.74 (1 H, m ), 6.81 - 6.98 (4 H, m ), 7.01 - 7.09 (2 H, m ), 7.25 - 7.33 (2 H, m ), 7.97 (1 H, s ).

## 【0035】

## Working Example 7

## (化合物 7 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に2-フェニルアニリン(1.7g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:4)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 2 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルより再結晶して N-[1,1'-ビフェニル]-2-イル-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 7)(0.17g)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 deg C

## (Production of compound 7 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 -phenyl aniline (1.7 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:4 ).

Concentrating, in residue 2 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and N - [1, 1' -biphenyl ] - 2 -yl -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 7 ) (0.17 g ) as colorless crystal .

mp.130-131deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> •O. 2H <sub>2</sub> Oとして				
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> *0.2H <sub>2</sub> O doing				
Calcd.	C, 75. 51; H, 6. 76;		N,	16.	77.
Calcd.	C,75.51;H,6.76;		N,	16.	77.
Found	C, 75. 60	; H, 6. 71	N,	16.	75.
Found	C,75.60	; H,6.71	N,	16.	75.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.97-2.03(2H,m), 2.46(3H,s), 3.12(3H,s), 3.31(2H,t,J=6.0Hz), 3.90(1H,d,J=6.9Hz), 4.53-4.59(1H,m), 6.80-6.85(2H,m), 7.12(1H,dd,J=1.8Hz,8.1Hz), 7.24-7.46(6H,m), 7.96(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );δ 1.97 - 2.03 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.12 (3 H, s ), 3.31 (2 H, t, J=6.0Hz ), 3.90 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.53 - 4.59 (1 H, m ), 6.80 - 6.85 (2 H, m ), 7.12 (1 H, dd, J=1.8Hz , 8.1Hz ), 7.24 - 7.46 (6 H, m ), 7.96 (1 H, s ).



## 【0036】

## 実施例 8

## (化合物 8 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(2.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 20 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-エーテルより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 8)(0.15g)を無色結晶として得た。

mp. 115-116 deg C

## 【0036】

## Working Example 8

## (Production of compound 8 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 21 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (2.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ) .

Concentrating, in residue 20 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ) .

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ) .

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 8 ) (0.15 g ) as colorless crystal .

mp.115-116deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub> として					
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub> doing					
Calcd.	C, 66. 22;	H,	5. 56;	N,	14	. 71.
Calcd.	C,66.22;	H,	5.56 ;	N,	14	. 71.
Found	C, 66. 08	;	H,	5. 49	N,	14 . 58.
Found	C,66.08	;	H,	5. 49	N,	14 . 58.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.70-2.16(2H,m), 2.50(3H,s), 3.19(3H,s), 3.29-3.40(1H,m), 3.43-

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.70 - 2.16 (2 H, m ), 2.50 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.29 - 3.40

3.56(1H,m), 3.64(1H,d,J=6.8Hz), 4.5-4.6(1H,m), 6.64-6.70(2H,m), 6.83-6.93(4H,m), 7.19-7.26(2H,m), 8.03(1H,s).

## 【0037】

## 実施例 9

## (化合物 9 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(ベンジルオキシ)アニリン(2.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-エーテルより再結晶して N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 9)(0.26g)を無色結晶として得た。

mp. 74-78 deg C

元素分析値  $C_{22}H_{24}N_4O \cdot 0.1H_2O$  として

(1 H, m ), 3.43 -3.56 (1 H, m ), 3.64 (1 H, d, J=6.8Hz ), 4.5 -4.6 (1 H, m ), 6.64 - 6.70 (2 H, m ), 6.83 - 6.93 (4 H, m ), 7.19 -7.26 (2 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

## 【0037】

## Working Example 9

## (Production of compound 9 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 21 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 3 - (benzyloxy ) aniline (2.0 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ether and N- [3 - (benzyloxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 9 ) (0.26 g ) as colorless crystal .

mp.74-78deg C

elemental analysis values

$C_{22}H_{24}N_4O \cdot 0.1H_2O$  as

Calcd	C,	72. 94 ;	H,	6. 73 ;	N,	15. 47 .
Calcd	C,	72.94 ;	H,	6.73 ;	N,	15.47 .
Found	C,	72. 96	H,	6. 68	N,	15. 23 .

Found		C,	72.96	H,	6.68	N,	15.23 .
-------	--	----	-------	----	------	----	---------

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.88-1.99(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.26-3.34(1H,m), 3.41-3.50(1H,m), 3.70(1H,d,J=6.6 Hz), 4.50-4.52(1H,m), 5.04(2H,s), 6.28-6.31(2 H,m), 6.39(1H,dd,J=1.5Hz,7.2Hz), 7.11(1H,t,J=7.8Hz), 7.29-7.45(5H,m), 8.02(1H,s).

[0038]

## 実施例 10

(化合物 10 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に3-フェノキシアニリン(1.8g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、60 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、残さをエーテルより再結晶して N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(3-フェノキシフェニル)アミン(化合物 10)(0.20g)を無色結晶として得た。

mp. 113-115 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.88 - 1.99 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 3.26 - 3.34 (1 H, m), 3.41 - 3.50 (1 H, m), 3.70 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.50 - 4.52 (1 H, m), 5.04 (2 H, s), 6.28 - 6.31 (2 H, m), 6.39 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.2Hz), 7.11 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.29 - 7.45 (5 H, m), 8.02 (1 H, s).

[0038]

## Working Example 10

(Production of compound 10 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 3 -phenoxyaniline (1.8 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 60 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired (3 -phenoxy phenyl ) amine (compound 10 ) (0.20 g ) as colorless crystal .

mp.113-115deg C

元素分析値	C21H22N4Oとして					
elemental analysis values	C21H22N4O doing					
Calcd.	C, 72. 81 ;	H,	6. 40 ;	N,	16. 17 .	

Calcd.	C,72.81;	H,	6.40 ;	N,	16.17 .
Found	C, 72. 71	H,	6. 42	N,	15. 95.
Found	C,72.71	H,	6. 42	N,	15.95 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.89-2.00(1H,m), 2.06-2.15(1H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.28-3.35(1H,m), 3.42-3.51(1H,m), 3.73(1H,d,J=6.3 Hz), 4.48-4.53(1H,m), 6.33-6.42(3H,m), 7.02-7.16(4H,m), 7.30-7.36(2H,m), 8.01(1H,s).

## 【0039】

## 実施例 11

## (化合物 11 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(2.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、14 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 10 時間 30 分撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[4-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 11)(0.20 g)を無色結晶として得た。

mp. 166-167 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.89 - 2.00 (1 H, m), 2.06 - 2.15 (1 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 3.28 - 3.35 (1 H, m), 3.42 - 3.51 (1 H, m), 3.73 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.48 - 4.53 (1 H, m), 6.33 - 6.42 (3 H, m), 7.02- 7.16 (4 H, m), 7.30 - 7.36 (2 H, m), 8.01 (1 H, s).

## 【0039】

## Working Example 11

## (Production of compound 11 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on 14 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (2.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, in residue equivalent of 10 hours 30 it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [4 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 11 ) (0.20 g ) as colorless crystal .

mp.166-167deg C

元素分析値	C21H21N4ClSとして			
-------	----------------	--	--	--

elemental analysis values		C21H21N4ClS doing					
Calcd.		C, 63. 54;		H,	5. 33;	N,	14. 11.
_____		_____		_____	_____	_____	_____
Calcd.		C,63.54;		H,	5.33 ;	N,	14.11 .
_____		_____		_____	_____	_____	_____
Found		C, 63. 40	;	H,	5. 34	N,	13. 92.
_____		_____	_____	_____	_____	_____	_____
Found		C,63.40	;	H,	5. 34	N,	13.92 .
_____		_____	_____	_____	_____	_____	_____

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.95-2.05(1H,m), 2.08-2.18(1H,m), 2.50(3H,s), 3.19(3H,s), 3.31-3.39(1H,m), 3.44-3.53(1H,m), 3.91(1H,d,J=6.3 Hz), 4.55(1H,brs), 6.66(2H,d,J=8.7Hz), 7.04-7.07(2H,m), 7.16-7.20(2H,m), 7.34(2H,d,J=8.7Hz), 8.02(1H,s).

[0040]

#### 実施例 12

##### (化合物 12 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-フェノキシアニリン(1.9g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、18 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをエーテルより再結晶して N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(4-フェノキシフェニル)アミン(化合物 12)(0.17g)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.95 - 2.05 (1 H, m), 2.08 - 2.18 (1 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.31 - 3.39 (1 H, m), 3.44 - 3.53 (1 H, m), 3.91 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.55 (1 H, brs), 6.66 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.04 - 7.07 (2 H, m), 7.16 - 7.20 (2 H, m), 7.34 (2 H, d, J=8.7Hz), 8.02 (1 H, s).

[0040]

#### Working Example 12

##### (Production of compound 12 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 18 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 -phenoxyaniline (1.9 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired (4 -phenoxy phenyl ) amine (compound 12 ) (0.17 g ) as colorless crystal .

JP2003321472A

2003-11-11

mp.95-96 deg C

mp.95-96deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O•0.1 H <sub>2</sub> Oとして			
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O*0.1 H <sub>2</sub> O doing			
Calcd.	C, 72. 43;	H, 6. 43;	N, 16. 09.	
Calcd.	C,72.43;	H,6.43;	N, 16.09 .	
Found	C, 72. 38	H, 6. 51	N, 16. 03.	
Found	C,72.38	H,6.51	N, 16.03 .	

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.97-2.17(2H,m), 2.45(3H,s), 3.19(3H,s), 3.28-3.54(2H,m), 3.56(1H,d,J=7.2Hz), 4.49(1H,brs), 6.64-6.70(2H,m), 6.91-7.02(5H,m), 7.25-7.33(2H,m), 8.04(1H,s).

【0041】

実施例 13

(化合物 13 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に3-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(2.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、18 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをエーテル-ヘキサンより再結晶して N-[3-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.97 - 2.17 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.28 - 3.54 (2 H, m ), 3.56 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.49 (1 H, brs ), 6.64 - 6.70 (2 H, m ), 6.91 - 7.02 (5 H, m ), 7.25 - 7.33 (2 H, m ), 8.04 (1 H, s ).

[0041]

Working Example 13

(Production of compound 13 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 18 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 3 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (2.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (basic , ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether -hexane and N- [3 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N-

ル]-N -(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド  
[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 13)(0.24  
g)を無色結晶として得た。

mp. 167-169 deg C

it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2  
and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 13 ) (0.24 g )  
as colorless crystal .

mp.167-169deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> ClS·O. 2H <sub>2</sub> Oとして			
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> ClS*0.2H <sub>2</sub> O doing			
Calcd.	C, 62. 97 ; H, 5. 39 ;		N,	13. 99.
Calcd.	C,62.97;H,5.39;		N,	13.99 .
Found	C, 62. 86	; H, 5. 31	N,	13. 77.
Found	C,62.86	; H,5.31	N,	13.77 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.89-1.97(1H,m),  
2.03-2.18(1H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.29-  
3.35(1H,m), 3.41-3.49(1H,m), 3.74(1H,brs), 4.  
48(1H,brs), 6.56(1H,d,J=8.4Hz), 6.60(1H,brs),  
6.69(1H,d,J=8.1Hz), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(4  
H,s), 7.99(1H,s).

【0042】

実施例 14

(化合物 14 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-  
5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 5-ク  
ロロ-2-(フェニルチオ)アニリン(2.4g)と p-トルエン  
スルホン酸一水和物(38mg)を加え、18 時間加  
熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチル  
で抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾  
燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10  
ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を  
加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液し  
た。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫  
酸マグネシウムで乾燥した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de  
1.89 - 1.97 (1 H, m ), 2.03 - 2.18 (1 H, m ), 2.49 (3 H, s ),  
3.17 (3 H, s ), 3.29 - 3.35 (1 H, m ), 3.41 - 3.49 (1 H, m ), 3.74  
(1 H, brs ), 4.48 (1 H, brs ), 6.56 (1 H, d, J=8.4Hz ), 6.60 (1  
H, brs ), 6.69 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.23  
(4 H, s ), 7.99 (1 H, s ).

【0042】

Working Example 14

(Production of compound 14 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]  
pyrimidine -5 (6 H ) -on 18 hour heating and refluxing it  
made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 5 -chloro -2-  
(phenylthio ) aniline (2.4 g ) with including p-toluenesulfonic  
acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted  
with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with  
potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane  
=3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1  
Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10  
ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0  
g ).

It filtered solid , separating it did including water and the  
ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,  
saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、N-[5-クロロ-2-(フェニルスルファニル)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 14)(0.20g)をアモルファスとして得た。

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii] (basic, ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, N- [5 -chloro -2- (phenyl sulfanyl ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 14 ) (0.20 g ) as amorphous .

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> CIS・O. 09ヘキサンとして				
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> CIS*0.09hexane doing				
Calcd.	C, 63. 93; H, 5. 54;			N,	13. 84.
Calcd.	C,63.93;H,5.54;			N,	13.84 .
Found	C, 63. 63	; H, 5. 44	;	N,	13. 56.
Found	C,63.63	; H,5.44	;	N,	13.56 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.82-2.01(2H,m), 2.47(3H,s), 2.97-3.23(2H,m), 3.06(3H,s), 4.45-4.53(1H,m), 4.96(1H,d,J=7.2Hz), 6.70-6.77(2H,m), 6.97-7.03(2H,m), 7.13-7.25(3H,m), 7.45(1H,d,J=8.2Hz), 7.79(1H,s).

【0043】

実施例 15

(化合物 15 の製造)

8-イソプロピル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.41g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(2.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.82 - 2.01 (2 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 2.97 - 3.23 (2 H, m ), 3.06 (3 H, s ), 4.45 -4.53 (1 H, m ), 4.96 (1 H, d, J=7.2Hz ), 6.70 - 6.77 (2 H, m ), 6.97 - 7.03 (2 H, m ), 7.13 - 7.25 (3 H, m ), 7.45(1 H, d, J=8.2Hz ), 7.79 (1 H, s ).

【0043】

Working Example 15

(Production of compound 15 )

8 -isopropyl -2- methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.41 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (2.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, residue it attached on [shirikagerukaramukuromatografii] (ethylacetate :hexane =3:1 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,



酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-イソプロピル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 15)(0.28g)を無色結晶として得た。

mp. 166-168 deg C

saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii] (From ethylacetate :hexane =1:1 ethylacetate).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-N-(8-isopropyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amine (compound 15) (0.28 g) as colorless crystal.

mp.166-168deg C

元素分析値	C23H25N4OClとして				
elemental analysis values	C23H25N4OCl doing				
Calcd.	C, 67.55;	H,	6.16;	N,	13.70.
Calcd.	C,67.55;	H,	6.16;	N,	13.70.
Found	C, 67.55	;	H,	5.95	N, 13.81.
Found	C,67.55	;	H,	5.95	N, 13.81.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.18(3H,d,J=7.0Hz), 1.19(3H,d,J=7.0Hz), 1.78-1.93(1H,m), 2.03-2.15(1H,m), 2.48(3H,s), 3.28-3.34(2H,m), 3.65(1H,d,J=6.6Hz), 4.43-4.50(1H,m), 5.24-5.38(1H,m), 6.65-6.71(2H,m), 6.83-6.94(4H,m), 7.18-7.26(2H,m), 8.04(1H,s).

【0044】

実施例 16

(化合物 16 の製造)

8-エチル-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(2.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、20 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.18 (3 H, d, J=7.0Hz), 1.19 (3 H, d, J=7.0Hz), 1.78 - 1.93 (1 H, m), 2.03 - 2.15 (1 H, m), 2.48(3 H, s), 3.28 - 3.34 (2 H, m), 3.65 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.43 - 4.50 (1 H, m), 5.24 - 5.38 (1 H, m), 6.65 - 6.71 (2 H, m), 6.83 - 6.94 (4 H, m), 7.18 - 7.26 (2 H, m), 8.04 (1 H, s).

【0044】

Working Example 16

(Production of compound 16)

8-ethyl-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 20 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of(0.38 g) 4-(4-chlorophenoxy) aniline (2.2 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (2.0 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-エチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 16)(0.33g)を無色結晶として得た。

mp. 132-133 deg C

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (From ethylacetate :hexane = 1:1 ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -ethyl -2- methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 16 ) (0.33 g ) as colorless crystal .

mp.132-133deg C

元素分析値	C22H23N4OClとして							
elemental analysis values	C22H23N4OCl doing							
Calcd.	C, 66. 91 ;	H,	5. 8	7;	N,	14	. 19.	
Calcd.	C,66.91;	H,	5. 8	7;	N,	14	. 19.	
Found	C, 67. 00	;	H,	5. 8	4	N,	14	. 30.
Found	C,67.00	;	H,	5. 8	4	N,	14	. 30.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.19(3H,t,J=9.9Hz), 1.91-2.00(1H,m), 2.05-2.16(1H,m), 2.48(3H,s), 3.30-3.38(1H,m), 3.44-3.53(1H,m), 3.63-3.78(3H,m), 4.48-4.50(1H,m), 6.64-6.69(2H,m), 6.84-6.94(4H,m), 7.21-7.26(2H,m), 8.03(1H,s).

[0045]

実施例 17

(化合物 17 の製造)

8-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.6g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.19 (3 H, t, J=9.9Hz), 1.91 - 2.00 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.30 - 3.38 (1 H, m), 3.44 - 3.53 (1 H, m), 3.63 - 3.78 (3 H, m), 4.48 - 4.50 (1 H, m), 6.64 - 6.69 (2 H, m), 6.84 - 6.94 (4 H, m), 7.21 - 7.26 (2 H, m), 8.03 (1 H, s).

[0045]

Working Example 17

(Production of compound 17 )

8 -isopropyl -2- (trifluoromethyl ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.39 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.6 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 17)(0.14g)を無色結晶として得た。

mp. 177 deg C

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :hexane =1:5) .

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -isopropyl -2- (trifluoromethyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 17 ) (0.14 g ) as colorless crystal .

mp.177deg C

元素分析値		C23H22N4OCIF3 として					
elemental analysis values		C23H22N4OCIF3 doing`					
Calcd.		C, 59. 68; H,	, 4	. 79;	N,	12. 10.	
Calcd.		C,59.68;H,	4	. 79;	N,	12.10 .	
Found		C, 59. 63	; H,	, 4	. 67	N,	12. 11.
Found		C,59.63	; H,	4	. 67	N,	12.11 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.22(3H,d,J=6.6Hz), 1.24(3H,d,J=6.6Hz), 1.93-2.18(2H,m), 3.41(2H,t,J=6.4Hz), 3.66(1H,d,J=7.0Hz), 4.5-4.6(1H,m), 5.16-5.30(1H,m), 6.67-6.73(2H,m), 6.83-6.97(4H,m), 7.20-7.28(2H,m), 8.22(1H,s).

【0046】

実施例 18

(化合物 18 の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.9g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.22 (3 H, d, J=6.6Hz ), 1.24 (3 H, d, J=6.6Hz ), 1.93 - 2.18 (2 H, m ), 3.41 (2 H, t, J=6.4Hz ), 3.66 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.5 - 4.6 (1 H, m ), 5.16 - 5.30 (1 H, m ), 6.67 - 6.73 (2 H, m ), 6.83 - 6.97 (4 H, m ), 7.20 - 7.28 (2 H, m ), 8.22 (1 H, s ).

【0046】

Working Example 18

(Production of compound 18 )

8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.39 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.9 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをピリジン(10ml)に溶かし、ベンゾイルクロリド(1ml)を0 deg Cで加え、0 deg Cで30分撹拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、イソプロピルエーテルを加えて析出した固体を濾去した。

母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルより再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 18) (0.23g)を無色結晶として得た。

mp. 141 deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OClF <sub>3</sub> として					
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OClF <sub>3</sub> doing					
Calcd.	C, 58.00; H,	4	.1	7;	N,	12.88.
Calcd.	C, 58.00; H,	4	.1	7;	N,	12.88.
Found	C, 58.07	; H,	4	.0	4	N, 12.88.
Found	C, 58.07	; H,	4	.0	4	N, 12.88.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.06-2.15(2H, m), 3.25(3H, s), 3.43-3.60(2H, m), 3.67(1H, brs), 4.57(1H, brs), 6.65-6.71(2H, m), 6.83-6.95(4H, m), 7.20-7.28(2H, m), 8.21(1H, s).

【0047】

実施例 19

(化合物 19 の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に 4-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、24時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted residue in pyridine (10 ml), added benzoyl chloride (1 ml) with 0 deg C, 30 minutes agitated with 0 deg C.

separating it did including water, and ethylacetate washed organic layer with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, it filtered solid which was precipitated including isopropyl ether.

mother liquor it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate:hexane =1:1).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane-ethylacetate and N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-N-(8-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) amine (compound 18) (0.23 g) as colorless crystal.

mp. 141 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 2.06 - 2.15 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.43 - 3.60 (2 H, m), 3.67 (1 H, brs), 4.57 (1 H, brs), 6.65 - 6.71 (2 H, m), 6.83 - 6.95 (4 H, m), 7.20 - 7.28 (2 H, m), 8.21 (1 H, s).

【0047】

Working Example 19

(Production of compound 19)

8-methyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.39 g) 4 - [ (4-chlorophenyl) thio ] aniline (1.2 g) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、無水コハク酸(0.5g)を加え、30 分加熱還流した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[4-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N-(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 19)(0.44g)を無色結晶として得た。

mp. 140-141 deg C

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in tetrahydrofuran (10 ml ), 30 minute heating and refluxing itdid including succinic anhydride (0.5 g ).

It concentrated, separating it did including 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

You washed organic layer with 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukumatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [4 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 19 ) (0.44 g ) as colorless crystal .

mp.140-141deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> SF <sub>3</sub> Cl	として					
elemental analysis values	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> SF <sub>3</sub> Cl	With doing					
Calcd.	C, 55. 94;	H, , 4 . 02;	N, 12. 4	3.			
Calcd.	C,55.94;	H, 4 . 02;	N, 12. 4	3.			
Found	C, 56. 13 ;	H, , 4 . 20	N, 12. 4	2.			
Found	C,56.13 ;	H, 4 . 20	N, 12. 4	2.			

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.07-2.16(2H,m), 3.25(3H,s), 3.45-3.55(2H,m), 3.95(1H,d,J=7.2Hz), 4.6-4.7(1H,m), 6.66-6.71(2H,m), 7.04-7.09(2H,m), 7.17-7.21(2H,m), 7.34-7.38(2H,m), 8.19(1H,s).

【0048】

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 2.07 - 2.16 (2 H, m ), 3.25 (3 H, s ), 3.45 - 3.55 (2 H, m ), 3.95 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.6 -4.7 (1 H, m ), 6.66 - 6.71 (2 H, m ), 7.04 - 7.09 (2 H, m ), 7.17 - 7.21 (2 H, m ), 7.34 - 7.38(2 H, m ), 8.19 (1 H, s ).

【0048】

## 実施例 20

## (化合物 20 の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(4-フルオロフェノキシ)アニリン(1.0g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、無水コハク酸(0.5g)を加え、30 分加熱還流した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルより再結晶して N-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 20)(0.32g)を無色結晶として得た。

mp. 96-97 deg C

## Working Example 20

## (Production of compound 20)

8-methyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.39 g ) 3 - (4 -fluorophenoxy ) aniline (1.0 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in tetrahydrofuran (10 ml ), 30 minute heating and refluxing it did including succinic anhydride (0.5 g ).

It concentrated, separating it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

You washed organic layer with 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :hexane =1:2 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [3 - (4 -fluorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 20 ) (0.32 g ) as colorless crystal .

mp.96-97deg C

元素分析値	C21H18N4OF4 として					
elemental analysis values	C21H18N4OF4 doing					
Calcd.	C, 60. 28;	H,	4	. 34;	N,	13. 39.
Calcd.	C,60.28;	H,	4	. 34;	N,	13.39 .

Found	C, 60. 25	H,	4	. 36	N,	13. 39.
Found	C,60.25	H,	4	. 36	N,	13.39 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.99-2.17(2H,m), 3.23(3H,s), 3.40-3.57(2H,m), 3.78(1H,d,J=7.2Hz), 4.54-4.60(1H,m), 6.29-6.35(2H,m), 6.39-6.42(1H,m), 6.97-7.06(4H,m), 7.14(1H,t,J=7.8Hz), 8.17(1H,s).

【0049】

実施例 21

(化合物 21 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に3-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 21)(0.50g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.30(3H,t,J=7.8Hz), 1.94-2.15(2H,m), 2.74(2H,q,J=7.8Hz), 3.19(3H,s), 3.29-3.52(2H,m), 3.79(1H,d,J=6.6Hz), 4.47-4.54(1H,m), 6.30-6.44(3H,m), 6.92-7.00(2H,m), 7.10-7.18(1H,m), 7.24-7.32(2H,m), 8.03(1H,s).

【0050】

実施例 22

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.99 - 2.17 (2 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.40 - 3.57 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.54 - 4.60 (1 H, m), 6.29 - 6.35 (2 H, m), 6.39 - 6.42 (1 H, m), 6.97 - 7.06 (4 H, m), 7.14 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.17(1 H, s).

【0049】

Working Example 2 1

(Production of compound 21 )

2-ethyl-8-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.38 g ) 3 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukurotomatogurafii ] (From ethylacetate :hexane =1:1 ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 -ethyl -8-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 21 ) (0.50 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 1.30 (3 H, t, J=7.8Hz ), 1.94 - 2.15 (2 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.8Hz ), 3.19 (3 H, s ), 3.29 - 3.52 (2 H, m ), 3.79 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.47 - 4.54 (1 H, m ), 6.30 - 6.44 (3 H, m ), 6.92 - 7.00 (2 H, m ), 7.10 - 7.18 (1 H, m ), 7.24 - 7.32 (2 H, m ), 8.03 (1 H, s ).

【0050】

Working Example 2 2

## (化合物 22 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.3g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、16 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1 から酢酸エチル)に付した。

濃縮し、イソプロピルエーテルから再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 22)(0.43g)を無色結晶として得た。

mp. 145-146 deg C

## (Production of compound 22 )

2-ethyl-8-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 16 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.38 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) , tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ) .

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (From ethylacetate :hexane =1:1 ethylacetate ) .

It concentrated, recrystallization did from isopropyl ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2-ethyl-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) anine (compound 22 ) (0.43 g ) as colorless crystal .

mp.145-146deg C

元素分析値	C22H23N4OClとして						
elemental analysis values	C22H23N4OCl doing						
Calcd.	C, 66. 91 ;	H,	5. 87 ;	N,	14	. 19.	
Calcd.	C,66.91;	H,	5.87 ;	N,	14	. 19.	
Found	C, 66. 81	;	H,	5. 88	N,	14	. 00.
Found	C,66.81	;	H,	5. 88	N,	14	. 00.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.31(3H,t,J=7.5Hz), 1.93-2.04(1H,m), 2.07-2.16(1H,m), 2.75(2H,q, J=7.5Hz), 3.20(3H,s), 3.30-3.38(1H,m), 3.43-3.53(1H,m), 3.64(1H,d,J=6.6Hz), 4.48-4.53(1H,m), 6.63-6.69(2H,m), 6.84-6.93(4H,m), 7.20-7.26(2H,m), 8.06(1H,s).

[0051]

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.31 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.93 - 2.04 (1 H, m ), 2.07 - 2.16 (1 H, m ), 2.75 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.20(3 H, s ), 3.30 - 3.38 (1 H, m ), 3.43 - 3.53 (1 H, m ), 3.64 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.48 - 4.53 (1 H, m ), 6.63 - 6.69 (2 H, m ), 6.84 - 6.93 (4 H, m ), 7.20 - 7.26 (2 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

[0051]



## 実施例 23

## (化合物 23 の製造)

8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.1 g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、無水コハク酸(0.5g)を加え、30 分加熱還流した。

濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 23)(0.32g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.03-2.14(2H, m), 3.23(3H, s), 3.45-3.54(2H, m), 3.78(1H, d, J=7.8 Hz), 4.56-4.59(1H, m), 6.32-6.45(3H, m), 6.93-7.00(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.33(2H, m), 8.19(1H, s).

【0052】

## 実施例 24

## (化合物 24 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.36g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.4g)と p-トルエンスルホン

## Working Example 23

## (Production of compound 23)

8-methyl-2-(trifluoromethyl)-7 and 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.39 g ) 3 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.1 g ) with including the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, melted residue in tetrahydrofuran (10 ml ) , 30 minute heating and refluxing it did including succinic anhydride (0.5 g ).

It concentrated, separating it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid and ethylacetate .

You washed organic layer with 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukumatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- (trifluoromethyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 23 ) (0.32 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 2.03 - 2.14 (2 H, m ), 3.23 (3 H, s ), 3.45 - 3.54 (2 H, m ), 3.78 (1 H, d, J=7.8Hz ), 4.56 - 4.59 (1 H, m ), 6.32 - 6.45 (3 H, m ), 6.93 - 7.00 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.26 - 7.33 (2 H, m ), 8.19 (1 H, s ).

[0052]

## Working Example 24

## (Production of compound 24)

8-methyl-7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.36 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.4 g )

酸一水和物(42mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.2g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 からエタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、残さをエーテルから再結晶して N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 24)(0.43g)を無色結晶として得た。

mp. 136-138 deg C

with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (42 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.2 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukurotomatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 24 ) (0.43 g ) as colorless crystal .

mp.136-138deg C

元素分析値	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> OClとして						
elemental analysis values	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> OCl doing						
Calcd.	C, 65. 48;		H,	5. 22;	N,	15. 2	7.
Calcd.	C,65.48;		H,	5.22 ;	N,	15. 2	7.
Found	C, 65. 38		H,	5. 17	N,	15. 2	1.
Found	C,65.38		H,	5. 17	N,	15. 2	1.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.01-2.18(2H,m), 3.19(3H,s), 3.36-3.57(2H,m), 3.67(1H,d,J=7.0Hz), 4.5-4.6(1H,m), 6.65-6.72(2H,m), 6.83-6.94(4H,m), 7.20-7.26(2H,m), 8.12(1H,s), 8.52(1H,s).

【0053】

実施例 25

(化合物 25 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.36g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.6g)と p-トルエンス

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 2.01 - 2.18 (2 H, m ), 3.19 (3 H, s ), 3.36 - 3.57 (2 H, m ), 3.67 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.5 - 4.6 (1 H, m ), 6.65 - 6.72 (2 H, m ), 6.83 - 6.94 (4 H, m ), 7.20 - 7.26 (2 H, m ), 8.12 (1 H, s ), 8.52(1 H, s ).

【0053】

Working Example 2 5

(Production of compound 25 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 19 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.36 g ) 2 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (1.6

ルホン酸一水和物(42mg)を加え、19 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.2g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した。

濃縮し、N-[2-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N-(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 25)(0.37 g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.91-2.05(2H, m), 2.99-3.33(2H, m), 3.09(3H, s), 4.52-4.61(1H, m), 4.89(1H, d, J=7.6Hz), 6.73-6.84(2H, m), 6.90-6.97(2H, m), 7.12-7.18(2H, m), 7.32-7.41(1H, m), 7.52(1H, dd, J=1.4Hz, 7.6Hz), 7.92(1H, s), 8.48(1H, s).

【0054】

実施例 26

(化合物 26 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、39 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 5 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液し

g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (42 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (2.2 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic silica gel, hexane:ethylacetate=2:1).

It concentrated, N-[2-(4-chlorophenyl)sulfanyl]phenyl]-N- it acquired (8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) amine (compound 25) (0.37 g) as oil.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.91 - 2.05 (2 H, m), 2.99 - 3.33 (2 H, m), 3.09 (3 H, s), 4.52 - 4.61 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, J=7.6Hz), 6.73 - 6.84 (2 H, m), 6.90 - 6.97 (2 H, m), 7.12 - 7.18 (2 H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m), 7.52 (1 H, dd, J=1.4Hz, 7.6Hz), 7.92 (1 H, s), 8.48 (1 H, s).

【0054】

Working Example 26

(Production of compound 26)

2-ethyl-8-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5 (6 H) -on 39 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.38 g) 2-[(4-chlorophenyl)thio]aniline (1.4 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 5 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (2.0 g).

It filtered solid, separating it did including water and the

た。

水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)に付した。

さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)に付した、濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して N-[2-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N-(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物26)(0.11g)を無色結晶として得た。

mp. 99-100 deg C

元素分析値	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> ClSとして				
elemental analysis values	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> ClS doing				
Calcd.	C, 64. 30;	H,	5. 64;	N,	13. 63.
Calcd.	C,64.30;	H,	5.64 ;	N,	13.63 .
Found	C, 64. 04	;	H,	5. 52	N, 13. 66.
Found	C,64.04	;	H,	5. 52	N, 13.66 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.30(3H,t,J=7.6Hz), 1.81-2.03(2H,m), 2.73(2H,q,J=7.6Hz), 2.99-3.28(2H,m), 3.10(3H,s), 4.52-4.60(1H,m), 4.85(1H,d,J=6.8Hz), 6.71-6.79(1H,m), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.89-6.97(2H,m), 7.10-7.17(2H,m), 7.31-7.40(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 7.91(1H,s).

【0055】

実施例 27

(化合物 27 の製造)

2-エチル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.38g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(4-フルオロフェノキシ)アニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、17 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾

ethylacetate .

Extracting water layer with ethylacetate , gathering organic layer and washing with saturated saline it dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate ).

Furthermore it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic silica gel , hexane :ethylacetate =4 : 1 ), it concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [2 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ) phenyl ] -N- it acquired (2 -ethyl -8-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 26 ) (0.11 g ) as colorless crystal .

mp.99-100deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.30 (3 H , t , J=7.6Hz ) , 1.81 - 2.03 (2 H , m ) , 2.73 (2 H , q , J=7.6Hz ) , 2.99 - 3.28 (2 H , m ) , 3.10(3 H , s ) , 4.52 - 4.60 (1 H , m ) , 4.85 (1 H , d , J=6.8Hz ) , 6.71 - 6.79 (1 H , m ) , 6.83 (1 H , d , J=8.4Hz ) , 6.89 - 6.97 (2 H , m ) , 7.10 - 7.17 (2 H , m ) , 7.31 - 7.40 (1 H , m ) , 7.50 (1 H , dd , J=1.8Hz , 7.6Hz ) , 7.91 (1 H , s ) .

【0055】

Working Example 27

(Production of compound 27 )

2-ethyl -8-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 17 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.38 g ) 3 - (4 -fluorophenoxy ) aniline (1.2 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with

燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)に付した。

さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した、濃縮して N-(2-エチル-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 27) (0.32g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.30(3H, t, J=7.8Hz), 1.82-2.15(2H, m), 2.73(2H, q, J=7.8Hz), 3.18(3H, s), 3.26-3.53(2H, m), 3.79(1H, d, J=6.6Hz), 4.46-4.54(1H, m), 6.28-6.33(2H, m), 6.36-6.42(1H, m), 6.99-7.03(4H, m), 7.12(1H, t, J=8.4Hz), 8.03(1H, s).

【0056】

実施例 28

(化合物 28 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.2g)と p-トルエンスルホン酸-水和物(32mg)を加え、36 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (2.0 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukumatogurafii] (From hexane:ethylacetate=1:1 ethylacetate).

Furthermore it attached on [shirikagerukaramukumatogurafii] (basic silica gel, hexane:ethylacetate=2:1), concentrating, N-(2-ethyl-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl)-N-[3-(4-fluorophenoxy) phenyl] amine (compound 27) (0.32 g) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.30 (3 H, t, J=7.8Hz), 1.82 - 2.15 (2 H, m), 2.73 (2 H, q, J=7.8Hz), 3.18 (3 H, s), 3.26 - 3.53 (2 H, m), 3.79 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.46 - 4.54 (1 H, m), 6.28 - 6.33 (2 H, m), 6.36 - 6.42 (1 H, m), 6.99 - 7.03 (4 H, m), 7.12 (1 H, t, J=8.4Hz), 8.03 (1 H, s).

【0056】

Working Example 28

(Production of compound 28)

8-methyl-2-propyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on 36 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml) of (0.35 g) 2-[(4-chlorophenyl) thio] aniline (1.2 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.7 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate .

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付した。

濃縮して残さをヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して N-[2-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N-(8-メチル-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 28)(0.17g)を無色結晶として得た。

mp. 98-99 deg C

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>ClS として

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =2:1 ).

Concentrating, recrystallization doing residue from hexane -isopropyl ether , N- [2 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ) phenyl ]-N- it acquired (8 -methyl -2- propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 28 ) (0.17 g ) as colorless crystal .

mp.98-99deg C

elemental analysis values

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>ClS doing

Calcd	C,	65. 00;	H,	5. 93;	N,	13. 18.
Calcd	C,	65.00 ;	H,	5.93 ;	N,	13.18 .
Found	C,	64. 74	H,	5. 93	N,	13. 18.
Found	C,	64. 74	H,	5. 93	N,	13.18 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 0.99(3H,t,J=7.5Hz), 1.73-1.88(2H,m), 1.89-2.01(2H,m), 2.68(2H,t,J=7.8Hz), 3.01-3.09(1H,m), 3.09(3H,s), 3.17-3.25(1H,m), 4.53-4.58(1H,m), 4.89(1H,d,J=7.2Hz), 6.73-6.78(1H,m), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.90-6.97(2H,m), 7.12-7.16(2H,m), 7.33-7.38(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 7.90(1H,s).

[0057]

実施例 29

(化合物 29 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.1g)とp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、22時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 0.99 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.73 - 1.88 (2 H, m), 1.89 - 2.01 (2 H, m), 2.68 (2 H, t, J=7.8Hz), 3.01 - 3.09 (1 H, m), 3.09 (3 H, s), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 4.53 - 4.58 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, J=7.2Hz), 6.73 - 6.78 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.90 - 6.97 (2 H, m), 7.12 - 7.16 (2 H, m), 7.33 - 7.38 (1 H, m), 7.50 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.8Hz), 7.90 (1 H, s).

[0057]

Working Example 2 9

(Production of compound 29 )

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.35 g ) 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.1 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,

酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1 からヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮して残さをイソプロピルエーテルから再結晶してN-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(8-メチル-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 29)(0.38g)を無色結晶として得た。

mp. 126-127 deg C

saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (From hexane :ethylacetate =2:1 hexane :ethylacetate =1:1 ).

Concentrating, recrystallization doing residue from isopropyl ether , N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ]-N- it acquired (8 -methyl -2- propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 29 ) (0.38 g ) as colorless crystal .

mp.126-127deg C

元素分析値	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> OClとして					
elemental analysis values	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> OCl doing					
Calcd.	C, 67. 55;	H,	6. 16;	N,	13. 70.	
Calcd.	C,67.55;	H,	6.16 ;	N,	13.70 .	
Found	C, 67. 47	;	H,	6. 07	N,	13. 61.
Found	C,67.47	;	H,	6. 07	N,	13.61 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.00(3H,t,J=7.4Hz), 1.71-1.90(2H,m), 1.92-2.16(2H,m), 2.69(2H,t,J=7.4Hz), 3.19(3H,s), 3.28-3.56(2H,m), 3.65(1H,d,J=6.6Hz), 4.47-4.55(1H,m), 6.64-6.70(2H,m), 6.83-6.93(4H,m), 6.95-7.26(2H,m), 8.06(1H,s).

【0058】

実施例 30

(化合物 30 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.36g)のトルエン溶液(10ml)に 1,1'-ビフェニル-3-アミン(1.1g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(42mg)を加え、12 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.2g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.00 (3 H, t, J=7.4Hz ), 1.71 - 1.90 (2 H, m ), 1.92 - 2.16 (2 H, m ), 2.69 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.19(3 H, s ), 3.28 - 3.56 (2 H, m ), 3.65 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.47 - 4.55 (1 H, m ), 6.64 - 6.70 (2 H, m ), 6.83 - 6.93 (4 H, m ), 6.95 - 7.26 (2 H, m ), 8.06 (1 H, s ).

【0058】

Working Example 30

(Production of compound 30 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 12 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.36 g ) 1, 1' -biphenyl -3- amine (1.1 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (42 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.2 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して N-[1,1'-ビフェニル]-3-イル-N -(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 30)(0.30g)を無色結晶として得た。

mp. 164-165 deg C

元素分析値	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> として							
elemental analysis values	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> doing							
Calcd.	C, 75.92;	H,	6.3	7;	N,	1	7.	71.
Calcd.	C,75.92;	H,	6.3	7;	N,	1	7.	71.
Found	C, 75.81	H,	6.2	4	N,	1	7.	76.
Found	C,75.81	H,	6.2	4	N,	1	7.	76.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.98-2.25(2H,m), 3.19(3H,s), 3.33-3.60(2H,m), 3.82(1H,d,J=7.0Hz), 4.61-4.69(1H,m), 6.66-6.71(1H,m), 6.88(1H,t,J=1.8Hz), 6.97-7.02(1H,m), 7.29(1H,t,J=8.0Hz), 7.35-7.47(4H,m), 7.53-7.59(2H,m), 8.14(1H,s), 8.52(1H,s).

【0059】

実施例 31

(化合物 31 の製造)

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 2-(フェニルチオ)アニリン(1.4g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(45mg)を加え、26 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.4g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液し

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, recrystallization doing residue from hexane -ethylacetate , N- [1, 1'-biphenyl ]- 3 -yl -N- it acquired (8 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 30 ) (0.30 g ) as colorless crystal .

mp.164-165deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.98 - 2.25 (2 H, m ), 3.19 (3 H, s ), 3.33 - 3.60 (2 H, m ), 3.82 (1 H, d, J=7.0Hz ), 4.61 - 4.69 (1 H, m ), 6.66 - 6.71 (1 H, m ), 6.88 (1 H, t, J=1.8Hz ), 6.97 - 7.02 (1 H, m ), 7.29 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.35 - 7.47(4 H, m ), 7.53 - 7.59 (2 H, m ), 8.14 (1 H, s ), 8.52 (1 H, s ).

[0059]

Working Example 31

(Production of compound 31 )

7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 26 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 - (phenylthio ) aniline (1.4 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (45 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.4 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the



た。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをエーテルから再結晶して N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 31)(60mg)を無色結晶として得た。

mp. 159-161 deg C

ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from ether and N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] -N- it acquired (5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 31 ) (60 mg ) as colorless crystal .

mp.159-161deg C

元素分析値	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S·O. 1H <sub>2</sub> Oとして				
elemental analysis values	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S*0.1 H <sub>2</sub> O doing				
Calcd.	C, 67. 87;		H, 5. 46;	N,	16. 66.
Calcd.	C,67.87;		H,5.46;	N,	16.66 .
Found	C, 67. 90		H, 5. 15	N,	16. 36.
Found	C,67.90		H,5.15	N,	16.36 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.92-1.97(2H,m), 3.16-3.23(1H,m), 3.30-3.34(1H,m), 4.58-4.63(1H,m), 4.97(1H,d,J=7.5Hz), 5.41(1H,brs), 6.76-6.85(2H,m), 7.01-7.04(2H,m), 7.10-7.22(3H,m), 7.34-7.39(1H,m), 7.56(1H,dd,J=1.5Hz,7.5Hz), 7.92(1H,s), 8.38(1H,s).

【0060】

実施例 32

(化合物 32 の製造)

7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 2-[(4-クロロフェニル)チオ]アニリン(1.7g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(45mg)を加え、27 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.4g)を加え、70 deg C で6 時間攪拌した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.92 - 1.97 (2 H, m), 3.16 - 3.23 (1 H, m), 3.30 - 3.34 (1 H, m), 4.58 - 4.63 (1 H, m), 4.97 (1 H, d, J=7.5Hz), 5.41 (1 H, brs), 6.76 - 6.85 (2 H, m), 7.01 - 7.04 (2 H, m), 7.10 - 7.22 (3 H, m), 7.34 - 7.39 (1 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.5Hz), 7.92 (1 H, s), 8.38 (1 H, s).

【0060】

Working Example 32

(Production of compound 32 )

7 and 8 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 27 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 2 - [ (4 -chlorophenyl ) thio ] aniline (1.7 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (45 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.4 g ).

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-エーテルから再結晶して N-[2-((4-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N-(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 32)(40mg)を無色結晶として得た。

mp. 142-145 deg C

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From hexane :ethylacetate =1:1 ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ether and N- [2 - (4 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 32 ) (40 mg ) as colorless crystal .

mp.142-145deg C

元素分析値	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> ClS·0.1H <sub>2</sub> Oとして					
elemental analysis values	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> ClS*0.1 H <sub>2</sub> O doing					
Calcd.	C, 61.56; H,	4.68;	N,	15.1	1.	
Calcd.	C,61.56;H,	4.68;	N,	15.1	1.	
Found	C, 61.67	; H,	4.50	N,	14.8	7.
Found	C,61.67	; H,	4.50	N,	14.8	7.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.91-2.05(2H,m), 3.13-3.26(1H,m), 3.34-3.42(1H,m), 4.58-4.67(1H,m), 4.97(1H,d,J=7.4Hz), 5.42(1H,brs), 6.74-6.97(4H,m), 7.13-7.19(2H,m), 7.38(1H,dt,J<sub>d</sub>=1.8Hz,J<sub>t</sub>=8.6Hz), 7.52(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 8.00(1H,s), 8.41(1H,s).

【0061】

実施例 33

(化合物 33 の製造)

5-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン(0.12g)と2-(フェニルチオ)アニリン(0.73g)のエタノール溶液(10ml)に4N塩酸(酢酸エチル溶液、0.36ml)を加え、50 deg Cで2時間加熱した。

飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.91 - 2.05 (2 H, m ), 3.13 - 3.26 (1 H, m ), 3.34 - 3.42 (1 H, m ), 4.58 - 4.67 (1 H, m ), 4.97 (1 H, d, J=7.4Hz ), 5.42 (1 H, brs ), 6.74 - 6.97 (4 H, m ), 7.13 - 7.19 (2 H, m ), 7.38 (1 H, dt, J<sub>d</sub>=1.8Hz, J<sub>t</sub>=8.6Hz ), 7.52 (1 H, dd, J=1.8Hz, 7.6Hz ), 8.00 (1 H, s ), 8.41 (1 H, s ).

【0061】

Working Example 33

(Production of compound 33 )

5-chloro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine (0.12 g ) with 2 - 2 hours it heated to ethanol solution (10 ml ) of(phenylthio ) aniline (0.73 g ) with 50 deg C including 4 Nhydrochloric acid (ethylacetate solution , 0.36ml ).

separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

濃縮し、N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-N-ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イルアミン(化合物 33)(0.23g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.09(1H, d, J=5.4 Hz), 7.18-7.29(6H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.59(1H, dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz), 7.68(1H, dd, J=1.5 Hz, 7.5 Hz), 8.83(1H, d, J=5.4 Hz), 9.19(1H, s), 9.42(1H, s).

【0062】

実施例 34

(化合物 34 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.21g)のトルエン溶液(5ml)に 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]アニリン(0.49g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(19mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(3ml)と亜鉛粉末(1.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、テトラヒドロフラン(5ml)と無水コハク酸(0.15g)を加え、1 時間加熱還流した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、N-[4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]-N-(8-メチル-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 34)(50mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.98(3H, t, J=7.4 Hz), 1.74-1.85(2H, m), 1.89-2.10(2H, m), 2.64-2.72(2H, m), 3.17(3H, s), 3.24-3.50(2H, m), 3.69(1H,

It concentrated, N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] -N- pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-ylamine (compound 33 ) (0.23 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 7.09 (1 H, d, J=5.4Hz ), 7.18 - 7.29 (6 H, m ), 7.47 - 7.52 (2 H, m ), 7.59 (1 H, dd, J=1.5Hz , 8.1Hz ), 7.68(1 H, dd, J=1.5Hz , 7.5Hz ), 8.83 (1 H, d, J=5.4Hz ), 9.19 (1 H, s ), 9.42 (1 H, s ).

[0062]

Working Example 34

(Production of compound 34 )

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (5 ml ) of(0.21 g ) 4 - [ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] aniline (0.49 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (19 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (5 ml ) , tetrahydrofuran (3 ml ) with including zinc powder (1.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, 1 hour heating and refluxing it did tetrahydrofuran (5 ml ) with including succinic anhydride (0.15 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, N- [4 - (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ) phenyl ] -N- it acquired (8 -methyl -2- propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 34 ) (50 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 0.98 (3 H, t, J=7.4Hz ), 1.74 - 1.85 (2 H, m ), 1.89 - 2.10 (2 H, m ), 2.64 - 2.72 (2 H, m ), 3.17 (3 H, s ), 3.24 - 3.50 (2 H, m ),

brs), 4.50(1H,brs), 5.28(2H,s), 6.57(2H,d,J=8.8 Hz), 6.63(1H,s), 6.99(2H,d,J=8.8Hz), 7.28-7.45 (4H,m), 7.84-7.89(2H,m), 8.02(1H,s).

【0063】

#### 実施例 35

(化合物 35 の製造)

8-メチル-2-プロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 4-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミン(0.61g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)を加え、22 時間加熱還流した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.7g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、テトラヒドロフラン(10ml)と無水コハク酸(0.25g)を加え、1 時間加熱還流した。

1N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して 8-メチル-N-[4-(6-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-2-プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 35)(0.19g)を無色結晶として得た。

mp. 174 deg C

3.69 (1 H, brs ), 4.50 (1 H, brs ), 5.28 (2 H, s ), 6.57 (2 H, d, J=8.8Hz ), 6.63 (1 H, s ), 6.99 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.28 - 7.45 (4 H, m ), 7.84 - 7.89 (2 H, m ), 8.02 (1 H, s ).

[0063]

#### Working Example 35

(Production of compound 35 )

8 -methyl -2- propyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 22 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of(0.35 g ) 4 - (6 -methyl -1, 3-benzothiazole -2- yl ) phenyl amine (0.61 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ).

Including water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.7 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, 1 hour heating and refluxing it did tetrahydrofuran (10 ml ) with including succinic anhydride (0.25 g ).

separating it did including 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid , and ethylacetate with water the one time washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatoguraffii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 8 -methyl -N- [4 - (6 -methyl -1, 3- benzothiazole -2- yl ) phenyl ] -2 -propyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 35 ) (0.19 g ) as colorless crystal .

mp.174deg C

元素分析値	C25H27N5Sとして				
elemental analysis values	C25H27N5S doing				
Calcd.	C, 69. 90;	H,	6. 34;	N,	16. 30.

Calcd.	C,69.90;	H,	6.34 ;	N,	16.30 .
Found	C, 69. 65	H,	6. 20	N,	16. 22.
Found	C,69.65	H,	6. 20	N,	16.22 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.00(3H,t,J=7.2Hz), 1.75-1.87(2H,m), 1.96-2.06(1H,m), 2.12-2.22(1H,m), 2.48(3H,s), 2.70(2H,t,J=7.8Hz), 3.20(3H,s), 3.33-3.39(1H,m), 3.44-3.53(1H,m), 4.12(1H,brs), 4.64(1H,brs), 6.72(2H,d,J=8.7Hz), 7.24-7.27(1H,m), 7.65(1H,s), 7.85-7.95(3H,m), 8.06(1H,s).

【0064】

実施例 36

(化合物 36 の製造)

2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 3)(95mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=85:15)に付し、光学活性体(化合物 36)(44mg、>99%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(-)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 3 と一致した。

【0065】

実施例 37

(化合物 37 の製造)

2,8-ジメチル-N-[2-(フェニルチオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 3)(95mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=85:15)に付し、光学活性体(化合物 37)(41mg、>99%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(+)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 3 と一致した。

【0066】

実施例 38

(化合物 38 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.50g)のトルエン溶液(15ml)に 2-[(3-クロロフェニル)チオ]アニリン(2.2g)と p-トルエンス

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.00 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.75 - 1.87 (2 H, m), 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.12 - 2.22 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.70 (2 H, t, J=7.8Hz), 3.20 (3 H, s), 3.33 - 3.39 (1 H, m), 3.44 - 3.53 (1 H, m), 4.12 (1 H, brs), 4.64 (1 H, brs), 6.72 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.24 - 7.27 (1 H, m), 7.65 (1 H, s), 7.85 - 7.95 (3 H, m), 8.06 (1 H, s).

【0064】

Working Example 36

(Production of compound 36)

2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 3 ) (95 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =85:15 ), it acquired optical isomer (compound 36 ) (44 mg , >99%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (-) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 3.

【0065】

Working Example 37

(Production of compound 37)

2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (phenylthio ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 3 ) (95 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =85:15 ), it acquired optical isomer (compound 37 ) (41 mg , >99%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (+) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 3.

【0066】

Working Example 38

(Production of compound 38)

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (15 ml ) of (0.50 g ) 2 - [ (3 -chlorophenyl ) thio ] aniline (2.2

ルホン酸一水和物(58mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)、テトラヒドロフラン(8ml)と亜鉛粉末(3.1g)を加え、70 deg C で 3 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して N-[2-((3-クロロフェニル)スルファニル)フェニル]-N -(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミン(化合物 38)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 185-186 deg C

g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (58 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 3 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (15 ml ), tetrahydrofuran (8 ml ) with including zinc powder (3.1 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukurotomatogurafii ] (ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and N- [2 - (3 -chlorophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amine (compound 38 ) (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.185-186deg C

元素分析値	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> ClS・0. 1EtOAcとして					
elemental analysis values	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> ClS*0.1 EtOAc doing					
Calcd.	C, 62. 55; H,		5. 09;		N, 14	. 30.
Calcd.	C,62.55;H,		5.09 ;		N, 14	. 30.
Found	C, 62. 56	; H,	5. 30	;	N, 14	. 02.
Found	C,62.56	; H,	5. 30	;	N, 14	. 02.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.84-2.02(2H,m), 2.45(3H,s), 3.10-3.44(2H,m), 4.57-4.65(1H,m), 4.92(1H,d,J=7.4Hz), 5.67(1H,brs), 6.75-6.95(4 H,m), 7.05-7.15(2H,m), 7.35-7.43(1H,m), 7.52 (1H,dd,J=1.4Hz,7.4Hz), 7.94(1H,s).

【0067】

実施例 39

(化合物 39 の製造)

エチル (2-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセテート(0.22g)のト

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz);de 1.84 - 2.02 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.10 - 3.44 (2 H, m ), 4.57 - 4.65 (1 H, m ),4.92 (1 H, d, J=7.4Hz ), 5.67 (1 H, brs ), 6.75 - 6.95 (4 H, m ), 7.05 - 7.15 (2 H, m ), 7.35 - 7.43 (1 H, m ), 7.52(1 H, dd, J=1.4Hz, 7.4Hz ), 7.94 (1 H, s ).

【0067】

Working Example 39

(Production of compound 39 )

35 hour heating and refluxing it made toluene solution (5 ml ) of ethyl (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]

ルエン溶液(5ml)に 2-(フェニルチオ)アニリン(0.53g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(8mg)を加え、35 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮して残さをテトラヒドロフラン(5ml)に溶かし、0 deg C で水素化リチウムアルミニウム(23mg)を加えた。

そのまま 5 分間攪拌し、水を加えて反応を停止した。

セライトを用いて濾過し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml)、テトラヒドロフラン(2ml)と亜鉛粉末(0.3g)を加え、70 deg C で 6 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、2-[2-メチル-5-(2-(フェニルスルファニル)アニリノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エタノール(化合物 39)(60mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.87-2.03(2H, m), 2.45(3H, s), 3.07-3.33(2H, m), 3.47-3.81(4H, m), 4.5-4.6(1H, m), 4.92(1H, d, J=7.8Hz), 6.73-6.81(1H, m), 6.81(1H, d, J=8.0Hz), 6.99-7.03(2H, m), 7.07-7.23(3H, m), 7.31-7.40(1H, m), 7.54(1H, dd, J=1.4Hz, 7.8Hz), 7.86(1H, s).

【0068】

実施例 40

(化合物 40 の製造)

2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.31g)のトルエン溶液

pyrimidine -8 (5 H) -yl ) acetate (0.22 g ) 2 - (phenylthio ) aniline (0.53 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (8 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:10 ).

Concentrating, it melted residue in tetrahydrofuran (5 ml ), added lithium aluminum hydride Niu \*(23 mg ) with 0 deg C.

That way 5 min it agitated, it stopped reaction including water.

It filtered making use of celite , extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 Nsodium hydroxide aqueous solution production liquid (4 ml ), tetrahydrofuran (2 ml ) with including zinc powder (0.3 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It concentrated, attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, 2 - it acquired [2 -methyl -5- (2 - (phenyl sulfanyl ) anilino ) - 6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethanol (compound 39 ) (60 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.87 - 2.03 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.07 - 3.33 (2 H, m), 3.47 - 3.81 (4 H, m), 4.5 - 4.6 (1 H, m), 4.92 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.73 - 6.81 (1 H, m), 6.81 (1 H, d, J=8.0Hz), 6.99 - 7.03 (2 H, m), 7.07 - 7.23 (3 H, m), 7.31 - 7.40 (1 H, m), 7.54 (1 H, dd, J=1.4Hz, 7.8Hz), 7.86 (1 H, s).

【0068】

Working Example 40

(Production of compound 40 )

2 - (dimethylamino ) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 26 hour heating and refluxing it

(10ml)に 2-(フェニルチオ)アニリン(0.91g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、26 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70 deg C で 16 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,8-トリメチル-N<sup>5</sup>-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(化合物 40)(0.15g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.75-1.85(1H,m), 1.95-2.05(1H,m), 2.95-3.05(2H,m), 3.01(3H,m), 3.12(6H,m), 4.46-4.48(1H,m), 4.89(1H,d,J=7.5 Hz), 6.68-6.74(1H,m), 6.80(1H,d,J=7.5Hz), 7.00-7.03(2H,m), 7.06-7.20(3H,m), 7.30-7.35(1H,m), 7.50(1H,dd,J=1.5Hz,7.2Hz), 7.69(1H,s).

[0069]

実施例 41

(化合物 41 の製造)

2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.31g)のトルエン溶液(10ml)に 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.99g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70 deg C で 12 時間撹拌した。

made the toluene solution (10 ml ) of (0.31 g ) 2 - (phenylthio ) aniline (0.91 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 16 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1 ).

It concentrated, N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,8-trimethyl -N<sup>5</sup>-[2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -2, 5-diamine (compound 40 ) (0.15 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );δ 1.75 - 1.85 (1 H, m ), 1.95 - 2.05 (1 H, m ), 2.95 - 3.05 (2 H, m ), 3.01 (3 H, m ), 3.12 (6 H, m ), 4.46 - 4.48 (1 H, m ), 4.89 (1 H, d, J=7.5Hz ), 6.68 - 6.74 (1 H, m ), 6.80 (1 H, d, J=7.5Hz ), 7.00 - 7.03(2 H, m ), 7.06 - 7.20 (3 H, m ), 7.30 - 7.35 (1 H, m ), 7.50 (1 H, dd, J=1.5Hz , 7.2Hz ), 7.69 (1 H, s ).

[0069]

Working Example 41

(Production of compound 41 )

2 - (dimethylamino ) - 8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made the toluene solution (10 ml ) of (0.31 g ) 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.99 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 12 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.5 g ).



固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さをメタノール(10ml)にとかし、水素化ホウ素ナトリウム(91mg)を加えて室温で撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

濃縮し、N<sup>5</sup>-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>, 8-トリメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(化合物41)(60mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.82-2.07(1H, m), 2.08-2.19(1H, m), 3.15(9H, s), 3.19-3.29(1H, m), 3.35-3.53(1H, m), 3.80(1H, brs), 4.44(1H, brs), 6.30-6.35(2H, m), 6.39-6.44(1H, m), 6.91(1H, dd, J=1.2Hz, 2.6Hz, 8.4Hz), 6.99-7.07(2H, m), 7.09-7.17(1H, m), 7.19-7.27(1H, m), 7.84(1H, s).

【0070】

実施例 42

(化合物 42 の製造)

2-(ジメチルアミノ)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.31g)のトルエン溶液(10ml)に 2-フェノキシアニリン(0.83g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)を加え、26 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.5g)を加え、70 deg C で 33 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付した。

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It concentrated, melted residue in methanol (10 ml), it agitated with room temperature including sodium borohydride \* (91 mg).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1).

It concentrated, N<sup>5</sup>-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>, 8-trimethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-2, 5-diamine (compound 41) (60 mg) as oil.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.82 - 2.07 (1 H, m), 2.08 - 2.19 (1 H, m), 3.15 (9 H, s), 3.19 - 3.29 (1 H, m), 3.35 - 3.53 (1 H, m), 3.80 (1 H, brs), 4.44 (1 H, brs), 6.30 - 6.35 (2 H, m), 6.39 - 6.44 (1 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.6Hz, 8.4Hz), 6.99 - 7.07 (2 H, m), 7.09 - 7.17 (1 H, m), 7.19 - 7.27 (1 H, m), 7.84 (1 H, s).

[0070]

Working Example 42

(Production of compound 42)

2-(dimethylamino)-8-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H)-on 26 hour heating and refluxing it made the toluene solution (10 ml) of (0.31 g) 2-phenoxyaniline (0.83 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 33 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.5 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii]

酸エチル=2:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,8-トリメチル-N<sup>5</sup>-(2-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(化合物 42)(60mg)を無色結晶として得た。

mp. 117-119 deg C(分解)

(hexane :ethylacetate =2:1 ) .

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>,8-trimethyl -N<sup>5</sup>-(2 -phenoxy phenyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -2, 5-diamine (compound 42 ) (60 mg ) as colorless crystal .

mp.117-119deg C (Disassembly)

元素分析値	C22H25N5O*0.3H2Oとして				
elemental analysis values	C22H25N5O*0.3H2O doing				
Calcd.	C, 69. 38; H, 6. 77;			N,	18. 39.
Calcd.	C,69.38;H,6.77;			N,	18.39 .
Found	C, 69. 29	: H, 6. 62		N,	18. 14.
Found	C,69.29	; H,6.62		N,	18.14 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.84-1.98(1H,m), 2.05-2.17(1H,m), 3.08-3.45(2H,m), 3.08(3H,s), 3.12(6H,s), 4.20(1H,brs), 4.49(1H,brs), 6.61-6.69(1H,m), 6.81-6.95(4H,m), 7.00-7.10(2H,m), 7.22-7.31(2H,m), 7.80(1H,s).

【0071】

実施例 43

(化合物 43 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.43g)と 5-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール塩酸塩(0.44g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、60%、0.21g)をゆっくりと加えた。

0 deg C で 2 時間 30 分、室温で 1 時間攪拌した。

水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層に食塩を加えて飽和とし、酢酸エチルで 8 回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.66g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(19mg)を加え、22 時間加熱還流した。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.84 - 1.98 (1 H, m ), 2.05 - 2.17 (1 H, m ), 3.08 - 3.45 (2 H, m ), 3.08 (3 H, s ), 3.12 (6 H, s ), 4.20 (1 H, brs ), 4.49 (1 H, brs ), 6.61 - 6.69 (1 H, m ), 6.81 - 6.95 (4 H, m ), 7.00 - 7.10 (2 H, m ), 7.22 - 7.31 (2 H, m ), 7.80 (1 H, s ).

【0071】

Working Example 43

(Production of compound 43 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (0.43 g ) with 5 - (chloromethyl ) - 1 -methyl -1H-1, 2, 4- triazole acetate sodium hydride (oily , 60% , 0.21 g ) was added to N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (0.44 g ), slowly with 0 deg C.

With 0 deg C equivalent of 2 hours 30, 1 hour it agitated with the room temperature .

separating it did including water and ethylacetate .

It made saturated in water layer including salt , 8 times extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , it dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (Only basic , ethylacetate ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ) , 22 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.66 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (19 mg ) .

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 43)(0.26g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.91-2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 3.54-3.76(2H, m), 3.95(1H, brs), 4.05(3H, s), 4.52(1H, brs), 4.93(1H, d, J=15.4Hz), 5.02(1H, d, J=15.4Hz), 6.32-6.47(3H, m), 6.89(1H, ddd, J=1.0Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 7.80(1H, s), 8.10(1H, s).

【0072】

実施例 44

(化合物 44 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.30g)と 4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール塩酸塩(0.31g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、60%、0.15g)をゆっくりと加えた。

0 deg C で 90 分、室温で 17 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethanol :ethylacetate =1:10 ).

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (1.0 g ).

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ (1 -methyl -1H-1, 2, 4- triazole -5-yl ) methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 43 ) (0.26 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.91 - 2.16 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.54 - 3.76 (2 H, m ), 3.95 (1 H, brs ), 4.05(3 H, s ), 4.52 (1 H, brs ), 4.93 (1 H, d, J=15.4Hz ), 5.02 (1 H, d, J=15.4Hz ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 6.89 (1 H, ddd, J=1.0Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 7.00 - 7.08(2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.80 (1 H, s ), 8.10 (1 H, s ).

[0072]

Working Example 44

(Production of compound 44 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (0.30 g ) with 4 - (chloromethyl ) - 1 and 3 -thiazole acetate the sodium hydride (oily , 60%, 0.1 5g ) was added to N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (0.31 g ), slowly with 0 deg C.

With 0 deg C 90 minutes, 17 hours it agitated with room temperature .

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (Only

のみ)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.33g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(10mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(3ml)と亜鉛粉末(0.5g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-(1,3-チアゾール-4-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 44)(76mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.89-2.17(2H, m), 2.49(3H, s), 3.44-3.61(2H, m), 3.86(1H, brs), 4.51(1H, brs), 5.04(2H, s), 6.31-6.39(2H, m), 6.41-6.46(1H, m), 6.90(1H, ddd, J=1.0Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 6.99-7.08(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.2Hz), 7.236(1H, t, J=8.4Hz), 7.242(1H, d, J=2.2Hz), 8.07(1H, s), 8.77(1H, d, J=2.2Hz).

[0073]

実施例 45

(化合物 45 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.30g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、60%、74mg)を加え、0 deg C で 20 分撹拌した。

0 deg C で 4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(0.29g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(3ml)を加え、0 deg C で 2 時間、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫

ethylacetate ) .

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 21 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.33 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (10 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (5 ml ), tetrahydrofuran (3 ml ) with including zinc powder (0.5 g ) .

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatoguraffi ] (ethylacetate ) .

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- (1 and 3 -thiazole -4- yl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 44 ) (76 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz ); δ 1.89 - 2.17 (2 H , m ), 2.49 (3 H , s ), 3.44 - 3.61 (2 H , m ), 3.86 (1 H , brs ), 4.51 (1 H , brs ), 5.04 (2 H , s ), 6.31 - 6.39 (2 H , m ), 6.41 - 6.46 (1 H , m ), 6.90 (1 H , ddd, J=1.0Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 6.99 - 7.08 (2 H , m ), 7.15 (1 H , t, J=8.2Hz ), 7.236 (1 H , t, J=8.4Hz ), 7.242 (1 H , d, J=2.2Hz ), 8.07 (1 H , s ), 8.77 (1 H , d, J=2.2Hz ) .

[0073]

Working Example 45

(Production of compound 45 )

2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on in N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (0.30 g ) , with 0 deg C 20 minutes it agitated with 0 deg C including sodium hydride (oily , 60% , 74mg ) .

With 0 deg C with 0 deg C 12 hours it agitated with 2 hours , room temperature 4 - (chloromethyl ) - 3 and 5 -dimethyl isoxazole including N, N- dimethylformamide solution (3 ml ) of (0.29 g ) .

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice ,

酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.75g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、21 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(1.1g)を加え、70 deg C で 10 時間攪拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[(3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 45)(0.28g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.80-1.93(1H,m), 2.03-2.12(1H,m), 2.22(3H,s), 2.42(3H,s), 2.51(3H,s), 3.18-3.26(1H,m), 3.29-3.38(1H,m), 3.80(1H,d,J=6.6Hz), 4.47-4.52(1H,m), 4.55(1H,d,J=15.0Hz), 4.81(1H,d,J=15.0Hz), 6.32(1H,t,J=2.4Hz), 6.38(1H,dd,J=2.1Hz,8.1Hz), 6.43(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 6.89-6.92(1H,m), 7.00(1H,t,J=2.1Hz), 7.05(1H,ddd,J=1.2Hz,2.1Hz,8.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.08(1H,s).

【0074】

実施例 46

(化合物 46 の製造)

N-[2-(フェニルチオ)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(35mg)、テトラヒドロフラン(0.5ml)、メタノール(2ml)、水(0.5ml)の混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(47mg)を加え、4 時間 40 分加熱還流した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only ethylacetate).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml), 21 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy) aniline (0.75 g) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (22 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with potassium carbonate.

Concentrating, in residue 10 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml), tetrahydrofuran (5 ml) with including zinc powder (1.1 g).

It filtered solid, separating it did including water and the ethylacetate.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate).

It concentrated, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [(3 and 5 -dimethyl -4- isooxazolyl) methyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 45) (0.28 g) as oil.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.80 - 1.93 (1 H, m), 2.03 - 2.12 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 2.51 (3 H, s), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.29 - 3.38 (1 H, m), 3.80 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.47 - 4.52 (1 H, m), 4.55 (1 H, d, J=15.0Hz), 4.81 (1 H, d, J=15.0Hz), 6.32 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.38 (1 H, dd, J=2.1Hz, 8.1Hz), 6.43 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.8Hz), 6.89 - 6.92 (1 H, m), 7.00 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.05 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.1Hz, 8.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.08 (1 H, s).

【0074】

Working Example 46

(Production of compound 46)

N-[2-(phenylthio) phenyl] pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (35 mg), tetrahydrofuran (0.5 ml), methanol (2 ml), equivalent of 4 hours 40 heating and refluxing it made mixture of water (0.5 ml) including the sodium periodate (47 mg).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate.

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[2-(フェニルスルフィニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 46)(28mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 6.79(1H, d, J=5.4Hz), 7.13-7.21(3H, m), 7.34(2H, d, J=6.9Hz), 7.60(2H, brs), 7.84(1H, d, J=7.8Hz), 8.65(1H, d, J=5.4Hz), 9.48(1H, brs), 9.71(1H, brs), 10.00(1H, brs).

【0075】

#### 実施例 47

(化合物 47 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 4-[(2-アミノフェニル)チオ]フェノール(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルからエタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 4-[(2-((2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ)フェニル)スルファニル]フェノール(化合物 47)(0.14g)を暗赤色結晶として得た。

mp. 245-246 deg C

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, it acquired N- [2 - (phenyl sulfinyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 46 ) (28 mg ) as the amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz ); δ 6.79 (1 H, d, J=5.4Hz ), 7.13 - 7.21 (3 H, m ), 7.34 (2 H, d, J=6.9Hz ), 7.60 (2 H, brs ), 7.84 (1 H, d, J=7.8Hz ), 8.65 (1 H, d, J=5.4Hz ), 9.48 (1 H, brs ), 9.71 (1 H, brs ), 10.00 (1 H, brs ).

[0075]

#### Working Example 47

(Production of compound 47 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 24 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - [ (2 -amino phenyl ) thio ] phenol (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ), tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ) .

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 4 - itacquired [ (2 - (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ) phenyl ) sulfanyl ] phenol (compound 47 ) (0.14 g ) as bright red crystal .

mp.245-246deg C

元素分析値	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> ・0. 2EtOAcとして				
-------	---	--	--	--	--

elemental analysis values		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> *0.2EtOAc doing							
Calcd.		C, 66. 10;		H, 6. 01;		N, 14	. 1	4	.
Calcd.		C,66.10;		H, 6.01;		N, 14	. 1	4	.
Found		C, 65. 94		H, 5. 82	;	N, 14	. 1	7	.
Found		C,65.94		H, 5. 82	;	N, 14	. 1	7	.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,200MHz) δ 1.83-1.89(2H, m), 2.32(3H,s), 3.02-3.40(2H,m), 3.02(3H,s), 4.6-4.7(1H,m), 5.05(1H,d,J=8.4Hz), 6.62-6.70(3H,m), 6.90(1H,d,J=7.8Hz), 6.96-7.03(2H,m), 7.21-7.30(1H,m), 7.38(1H,dd,J=1.8Hz,7.6Hz), 7.74(1H,s), 9.58(1H,s).

【0076】

実施例 48

(化合物 48 の製造)

エチル [5-((3-(3-クロロフェノキシ)フェニル)アミノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(5.0g)、テトラヒドロフラン(60ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(60ml)の混合物を 70 deg C で 3 時間攪拌した。

酢酸を加えて pH を 4 とし、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗って[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(化合物 48)(3.7g)を褐色結晶として得た。

mp.215-216 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 200MHz); δ 1.83 - 1.89 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 3.02 - 3.40 (2 H, m), 3.02 (3 H, s), 4.6 - 4.7 (1 H, m), 5.05 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.62 - 6.70 (3 H, m), 6.90 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.96 - 7.03 (2 H, m), 7.21 - 7.30 (1 H, m), 7.38 (1 H, dd, J=1.8Hz, 7.6Hz), 7.74 (1 H, s), 9.58 (1 H, s).

【0076】

Working Example 48

(Production of compound 48)

ethyl [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl) amino) -2- methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetate (5.0 g), tetrahydrofuran (60 ml), mixture of 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (60 ml) 3 hours was agitated with 70 deg C.

It designated pH as 4 including acetic acid, separating it including water and ethylacetate.

water layer thrice was extracted with ethylacetate.

Gathering organic layer, it dried with magnesium sulfate.

It concentrated, it filtered crystal which was precipitated including ethylacetate in residue, washed with ethylacetate and it acquired [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy) anilino) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (compound 48) (3.7 g) as brown crystal.

mp.215-216deg C

元素分析値	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Cl	・O.	2H <sub>2</sub> Oとして	
elemental analysis values	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O<math>\frac{3}{4}</math>SB<math>\frac{1}{4}</math>Cl	* O.	2 H <sub>2</sub> O doing	
Calcd.	C, 61. 67;	H,	, 5. 03;	N, 13. 08.
Calcd.	C,61.67;	H,	5.03 ;	N, 13.08 .
Found	C, 61. 33	; H,	, 4. 99 ;	N, 13. 03.

Found	C, 61.33	-	H,	4.99	-	N,	13.03
-------	----------	---	----	------	---	----	-------

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 1.76-2.02(2H, m), 2.30(3H, s), 3.42-3.52(2H, m), 4.18(1H, d, J=17.2Hz), 4.37(1H, d, J=17.2Hz), 4.61(1H, brs), 6.14(1H, d, J=8.2Hz), 6.22(1H, dd, J=1.8Hz, 7.6Hz), 6.40-6.46(1H, m), 6.52-6.60(1H, m), 6.92-7.00(1H, m), 7.03(1H, t, J=2.2Hz), 7.09-7.17(2H, m), 7.38(1H, t, J=8.2Hz), 7.94(1H, s).

【0077】

#### 実施例 49

(化合物 49 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.35g)のトルエン溶液(10ml)に 4-[(3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]アニリン(1.3g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(38mg)を加え、25 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(2.0g)を加え、70 deg C で 6 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[4-((3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 49)(90mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.82-2.18(2H, m), 2.48(3H, s), 3.16(3H, s), 3.26-3.49(2H, m), 3.65(1H, brs), 4.50(1H, brs), 5.28(2H, s), 6.57(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.41(8H, m), 7.87(2H, d, J=7.0Hz), 7.99(1H, s).

【0078】

#### 実施例 50

<sup>1</sup>H-nmr (DMSO -d<sub>6</sub>, 200MHz );de 1.76 - 2.02 (2 H, m ), 2.30 (3 H, s ), 3.42 - 3.52 (2 H, m ), 4.18 (1 H, d, J=17.2Hz ), 4.37(1 H, d, J=17.2Hz ), 4.61 (1 H, brs ), 6.14 (1 H, d, J=8.2Hz ), 6.22 (1 H, dd, J=1.8Hz , 7.6Hz ), 6.40 - 6.46 (1 H, m ), 6.52 - 6.60 (1 H, m ), 6.92 -7.00 (1 H, m ), 7.03 (1 H, t, J=2.2Hz ), 7.09 - 7.17 (2 H, m ), 7.38 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.94 (1 H, s ).

【0077】

#### Working Example 49

(Production of compound 49 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on 25 hour heating and refluxing it made toluene solution (10 ml ) of (0.35 g ) 4 - [ (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ] aniline (1.3 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (38 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

Concentrating, in residue 6 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) , tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (2.0 g ) .

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

water layer twice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate ) .

It concentrated, N- [4 - (3 and 5 -biphenyl -1H-pyrazole -1- yl ) methyl ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 49 ) (90 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.82 - 2.18 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.16 (3 H, s ), 3.26 - 3.49 (2 H, m ), 3.65(1 H, brs ), 4.50 (1 H, brs ), 5.28 (2 H, s ), 6.57 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.30 - 7.41 (8 H, m ), 7.87 (2 H, d, J=7.0Hz ), 7.99 (1 H, s ).

【0078】

#### Working Example 50



## (化合物 50 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.39g)と 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(0.40g)の N,N-ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に、0 deg C で水素化ナトリウム(油性、60%、0.19g)をゆっくりと加えた。

徐々に室温に昇温し、12 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.34g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(10mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮して残さに 1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、テトラヒドロフラン(5ml)と亜鉛粉末(0.5g)を加え、70 deg C で 3 時間撹拌した。

固体を濾去し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-(4-ピリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 50)(40mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.89-2.15(2H,m), 2.47(3H,s), 3.24-3.52(2H,m), 3.84(1H,brs), 4.55(1H,brs), 4.80(1H,d,J=15.8Hz), 5.01(1H,d,J=15.6Hz), 6.33-6.48(3H,m), 6.90(1H,ddd,J=1.2Hz, 2.6Hz, 8.2Hz), 7.00-7.28(6H,m), 8.13(1H,s), 8.54-8.57(2H,m).

## (Production of compound 50 )

2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (0.39 g ) with 4 - sodium hydride (oily , 60% , 0.19 g ) was added to N, N- dimethylformamide solution (10 ml ) of (chloromethyl ) pyridine acetate (0.40 g ) , slowly with 0 deg C .

Gradually, temperature rise it did in room temperature , 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

water layer thrice was extracted with ethylacetate .

You gathered organic layer , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ) .

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ) , 24 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.34 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (10 mg ) .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ) .

Concentrating, in residue 3 hours it agitated with 70 deg C 1 N sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) , tetrahydrofuran (5 ml ) with including zinc powder (0.5 g ) .

It filtered solid , separating it did including water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate :ethanol =10:1 ) .

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- (4 -pyridinyl methyl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 50 ) (40 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz ); δ 1.89 - 2.15 (2 H , m ) , 2.47 (3 H , s ) , 3.24 - 3.52 (2 H , m ) , 3.84 (1 H , brs ) , 4.55 (1 H , brs ) , 4.80 (1 H , d , J=15.8Hz ) , 5.01 (1 H , d , J=15.6Hz ) , 6.33 - 6.48 (3 H , m ) , 6.90 (1 H , ddd , J=1.2Hz , 2.6Hz , 8.2Hz ) , 7.00 - 7.28 (6 H , m ) , 8.13 (1 H , s ) , 8.54 - 8.57 (2 H , m ) .

【0079】

## 実施例 51

(化合物 51 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.1g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.40g)を加え、そのまま 30 分攪拌した。

0 deg C で、ブロマセトニトリル(0.20ml)を滴下し、徐々に室温に昇温し、2 時間攪拌した。

室温でさらにブロマセトニトリル(0.10ml)を加え、20 分攪拌した。

室温で水素化ナトリウム(油性、60%、21mg)を加え、3 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.59g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(17mg)を加え、22 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1 から酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(5ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(40mg)と酢酸(0.04ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

[0079]

## Working Example 51

(Production of compound 51 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.1 g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml ).

30 minutes it agitated that way with 0 deg C 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on including (0.40 g ).

With 0 deg C, it dripped bromo acetonitrile (0.20 ml ), temperature rise did gradually in the room temperature , 2 hours agitated.

20 minutes it agitated with room temperature furthermore including bromo acetonitrile (0.10 ml ).

3 hours it agitated with room temperature including sodium hydride (oily , 60%, 21mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate :hexane =2:1 ).

It concentrated, melted residue in toluene (5 ml ), 22 hour heating and refluxing itdid 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.59 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (17 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (From ethylacetate :hexane =2:1 ethylacetate :hexane =1:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (5 ml ), 1 hour itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (40 mg ) with including acetic acid (0.04 ml ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

濃縮し、[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセトニトリル(化合物 51)(103mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.98-2.25(2H, m), 2.54(3H, s), 3.39-3.50(1H, m), 3.54-3.67(1H, m), 3.85(1H, d, J=6.6Hz), 4.52(1H, d, J=17.2Hz), 4.56(1H, brs), 4.80(1H, d, J=17.2Hz), 6.34-6.48(3H, m), 6.92(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz), 7.01(1H, t, J=1.8Hz), 7.06(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 7.17(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 8.20(1H, s).

#### [0080]

##### 実施例 52

(化合物 52 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(88mg)、モルホリン(45mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(48mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(60mg)を加え、室温で 20 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 52)(66mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.95-2.22(2H, m), 2.45(3H, s), 3.32-3.42(1H, m), 3.58-3.73(9H, m), 4.07(1H, brs), 4.20(1H, d, J=16.0Hz), 4.56(1H, brs), 4.72(1H, d, J=16.0Hz), 6.35-6.39(2H, m), 6.44-6.49(1H, m), 6.88-6.94(1H, m), 7.00-7.28(4H, m), 8.08(1H, s).

#### [0081]

##### 実施例 53

(化合物 53 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.10g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピ

It concentrated, it acquired [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetonitrile (compound 51 ) (103 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.98 - 2.25 (2 H, m ), 2.54 (3 H, s ), 3.39 - 3.50 (1 H, m ), 3.54 - 3.67 (1 H, m ), 3.85 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.52 (1 H, d, J=17.2Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.80 (1 H, d, J=17.2Hz ), 6.34 - 6.48 (3 H, m ), 6.92 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz ), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz ), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.20 (1 H, s ).

#### [0080]

##### Working Example 52

(Production of compound 52 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (88 mg ), morpholine (45 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of the(48 mg ), 20 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (60 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 -morpholinyl ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 52 ) (66 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz ); δ 1.95 - 2.22 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.32 - 3.42 (1 H, m ), 3.58 - 3.73 (9 H, m ), 4.07 (1 H, brs ), 4.20 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.72 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.35 - 6.39 (2 H, m ), 6.44 - 6.49 (1 H, m ), 6.88 - 6.94 (1 H, m ), 7.00 - 7.28 (4 H, m ), 8.08 (1 H, s ).

#### [0081]

##### Working Example 53

(Production of compound 53 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.10 g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml ).

20 minutes it agitated that way with 0 deg C 2 -methyl -7,

リミジン-5(6H)-オン(0.40g)を加え、そのまま 20 分撹拌した。

0 deg C で 2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.28ml)を滴下し、徐々に室温に昇温し、12 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、析出した結晶をヘキサン-酢酸エチルより再結晶した。

この結晶をトルエン(5ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.59g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(17mg)を加え、24 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

水層をさらに 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて炭酸カリウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(5ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(59mg)と酢酸(0.06ml)を加え、室温で 40 分撹拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 1 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮し、2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 53)(170 mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.94-2.08(1H, m), 2.10-2.24(1H, m), 2.44(3H, s), 2.98(3H, s), 3.11(3H, s), 3.29-3.37(1H, m), 3.57-3.71(1H, m), 4.12(1H, d, J=7.4Hz), 4.18(1H, d, J=16.2Hz), 4.54(1H, brs), 4.75(1H, d, J=16.2Hz), 6.33-6.37(2H, m), 6.44-6.50(1H, m), 6.91(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.4Hz), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 8.06(1H, s).

[0082]

8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on including (0.40 g ).

2 -chloro -N, N- dimethylacetamide it dripped (0.28 ml ) with 0 deg C, temperature rise did gradually in room temperature , 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

thrice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,dried with magnesium sulfate .

It concentrated, recrystallization it did crystal which was precipitated from hexane -ethylacetate .

It melted this crystal in toluene (5 ml ), 24 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (0.59 g ) with including p-toluenesulfonic acid monohydrate (17 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

Furthermore it extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and dried with potassium carbonate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From only ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (5 ml ), 40 minutes it agitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (59 mg ) with including acetic acid (0.06 ml ).

It concentrated, separating it did including saturated sodium bicarbonate \* water and the ethylacetate .

one time it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (ethylacetate ).

It concentrated, 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 53 ) (170 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.94 - 2.08 (1 H, m ), 2.10 - 2.24 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.98 (3 H, s ), 3.11(3 H, s ), 3.29 - 3.37 (1 H, m ), 3.57 - 3.71 (1 H, m ), 4.12 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.18 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.75(1 H, d, J=16.2Hz ), 6.33 - 6.37 (2 H, m ), 6.44 - 6.50 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.23 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.06 (1 H, s ).

[0082]

## 実施例 54

## (化合物 54 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.20g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.80g)を加え、そのまま 20 分撹拌した。

0 deg C でブromo酢酸エチル(0.60ml)を滴下し、徐々に室温に昇温し、12 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをトルエン(10ml)に溶かし、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.21g)と p-トルエンスルホン酸一水和物(43mg)を加え、13 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮して残さをエタノール(10ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.28g)と酢酸(0.26ml)を加え、室温で 15 分撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、エチル [5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(化合物 54)(0.50g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.29(3H, t, J=6.9Hz), 1.96-2.06(1H, m), 2.12-2.21(1H, m), 2.45(3H, s), 3.32-3.39(1H, m), 3.56-3.64(1H, m), 3.93(1H, brs), 4.19(1H, d, J=17.4Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.55(1H, brs), 4.58(1H, d, J=17.4Hz), 6.35-6.3

## Working Example 54

## (Production of compound 54 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 0.20g ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (20 ml ).

20 minutes it agitated that way with 0 deg C 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H )-on including (0.80 g ).

It dripped ethyl bromoacetate (0.60 ml ) with 0 deg C, temperature rise did gradually in the room temperature , 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, melted residue in toluene (10 ml ) , 13 hour heating and refluxing it did 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.21 g ) with including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (43 mg ).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

Concentrating, it melted residue in ethanol (10 ml ) , 15 min it agitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (0.28 g ) with including acetic acid (0.26 ml ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatografii ] (ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, it acquired ethyl [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (compound 54 ) (0.50 g ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz ); δ 1.29 (3 H, t, J=6.9Hz ), 1.96 - 2.06 (1 H, m ), 2.12 - 2.21 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.32 - 3.39 (1 H, m ), 3.56 - 3.64 (1 H, m ), 3.93 (1 H, brs ), 4.19 (1 H, d, J=17.4Hz ), 4.21 (2 H, q, J=6.9Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.58 (1 H, d, J=17.4Hz ), 6.35 -

9(2H,m), 6.44-6.48(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=0.9Hz, 2.1Hz, 8.4Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,dd, J=0.9Hz, 2.1Hz, 8.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.10(1H,s).

## 【0083】

## 実施例 55

## (化合物 55 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(85mg)と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩(46mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(58mg)を加え、室温で 3 日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して 2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセトアミド(化合物 55)(65mg)を無色結晶として得た。

mp. 125-126 deg C

6.39 (2 H, m), 6.44 - 6.48 (1 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=0.9Hz, 2.1Hz, 8.4Hz), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=0.9Hz, 2.1Hz, 8.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.10 (1 H, s).

## 【0083】

## Working Example 55

## (Production of compound 55)

[5-(3-(3-chlorophenoxy) anilino) - 2-methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (85 mg) with 1 -hydroxybenzotriazole azole ammonium salt to N, N- dimethylformamide (5 ml) solution of (46 mg), 3-day period it agitated with room temperature 1 -ethyl -3-including (3 -dimethylaminopropyl jpl 1) carbodiimide acetate (58 mg).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate.

It extracted water layer with twice ethylacetate, gathered organic layer and washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic, ethylacetate :ethanol =10:1).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 - itacquired [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy) anilino) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetamide (compound 55) (65 mg) as colorless crystal.

mp.125-126deg C

元素分析値	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl	として			
elemental analysis values	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl	With doing			
Calcd.	C, 62. 34;	H,	5. 23;	N,	16. 52.
Calcd.	C,62.34;	H,	5.23 ;	N,	16.52 .
Found	C, 62. 15	H,	4. 96	N,	16. 42.
Found	C,62.15	H,	4. 96	N,	16.42 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.97-2.07(1H,m), 2.11-2.20(1H,m), 2.48(3H,s), 3.42-3.49(1H,m), 3.57-3.69(1H,m), 3.91(1H,brs), 4.23(1H,d,J=15.6Hz), 4.31(1H,d,J=15.6Hz), 4.54-4.59(1H,m), 5.44(1H,brs), 6.27(1H,brs), 6.35(1H,t,J=2.1Hz), 6.39(1H,dd,J=2.4Hz,8.1Hz), 6.44-6.47(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=0.9Hz,2.4Hz,8.4Hz), 7.01(1H,t,J=2.4Hz), 7.04-7.14(1H,m), 7.19(1H,t,J=8.4

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.97 - 2.07 (1 H, m), 2.11 - 2.20 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.42 - 3.49 (1 H, m), 3.57 - 3.69 (1 H, m), 3.91 (1 H, brs), 4.23 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.31 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.54 - 4.59 (1 H, m), 5.44 (1 H, brs), 6.27 (1 H, brs), 6.35 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.39 (1 H, dd, J=2.4Hz, 8.1Hz), 6.44 - 6.47 (1 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=0.9Hz, 2.4Hz, 8.4Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.4Hz), 7.04 - 7.14 (1 H, m), 7.19 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.26

Hz), 7.26(1H,t,J=8.4Hz), 8.12(1H,s).

【0084】

実施例 56

(化合物 56 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(85mg)、トリエチルアミン(0.06ml)、メチルアミン塩酸塩(20mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(46mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(58mg)を加え、室温で 11 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをイソプロピルエーテルから再結晶して 2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチルアセトアミド(化合物 56)(50mg)を無色結晶として得た。

mp. 141-143 deg C

元素分析値	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl	* 0.1 H <sub>2</sub> O として			
elemental analysis values	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl	* 0.1 H <sub>2</sub> O doing			
Calcd.	C, 62. 82 ;	H,	5. 55 ;	N,	15. 93 .
Calcd.	C,62.82;	H,	5.55 ;	N,	15.93 .
Found	C, 62. 62	; H,	5. 35	; N,	15. 87 .
Found	C,62.62	; H,	5. 35	; N,	15.87 .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.95-2.17(2H,m), 2.49(3H,s), 2.83(3H,d,J=4.8Hz), 3.39-3.67(2H,m), 3.87(1H,d,J=7.2Hz), 4.24(2H,s), 4.56(1H,brs), 6.33-6.48(4H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.0Hz,2.6Hz,8.2Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=7.8Hz), 8.12(1H,s).

【0085】

実施例 57

(1 H, t, J=8.4Hz ), 8.12 (1 H, s ).

【0084】

Working Example 56

(Production of compound 56 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (85 mg ), triethylamine (0.06 ml ), methylamine acetate (20 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of (46 mg ), 11 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (58 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from isopropyl ether and 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ]-N- methyl acetamide it acquired (compound 56 ) (50 mg ) as colorless crystal .

mp.141-143deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.95 - 2.17 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 2.83 (3 H, d, J=4.8Hz ), 3.39 - 3.67 (2 H, m ), 3.87(1 H, d, J=7.2Hz ), 4.24 (2 H, s ), 4.56 (1 H, brs ), 6.33 - 6.48 (4 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.0Hz, 2.6Hz, 8.2Hz ), 7.00 - 7.09 (2 H, m ), 7.17(1 H, t, J=8.0Hz ), 7.25 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.12 (1 H, s ).

【0085】

Working Example 57

## (化合物 57 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸 (100mg)、1-メチルピペラジン(36mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69 mg)を加え、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を 2 回酢酸エチルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 57)(0.11g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.00-2.22(2H, m), 2.33(3H, s), 2.38-2.50(4H, m), 2.45(3H, s), 3.32-3.40(1H, m), 3.58-3.69(5H, m), 4.09(1H, brs), 4.18(1H, d, J=16.0Hz), 4.54(1H, brs), 4.75(1H, d, J=16.0Hz), 6.34-6.37(2H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.91(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz), 7.00-7.08(1H, m), 7.15(1H, t, J=8.2Hz), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 8.07(1H, s).

## 【0086】

## 実施例 58

## (化合物 58 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、36mg)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に懸濁させた。

0 deg C で N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.15g)を加え、そのまま 20 分撹拌した。

0 deg C で 2-ブロモ-N,N-ジエチルエタンアミン臭化水素塩(0.12g)を加え、室温で 12 時間、50 deg C で 5 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾

## (Production of compound 57 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (100 mg ), 1 -methyl piperazine (36 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (69 mg ) .

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

It extracted water layer with twice ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukumatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ) .

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 -methyl -1- piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 57 ) (0.11 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.00 - 2.22 (2 H, m ), 2.33 (3 H, s ), 2.38 - 2.50 (4 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.32 - 3.40 (1 H, m ), 3.58 - 3.69 (5 H, m ), 4.09 (1 H, brs ), 4.18 (1 H, d, J=16.0Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.75 (1 H, d, J=16.0Hz ), 6.34 - 6.37 (2 H, m ), 6.44 - 6.48 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz ), 7.00 - 7.08 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07 (1 H, s ) .

## 【0086】

## Working Example 58

## (Production of compound 58 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 36mg ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (5 ml ) .

20 minutes it agitated that way with 0 deg C N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.15 g ) .

With 0 deg C with room temperature 12 hours, 5 hours it agitated with 50 deg C 2 -bromo -N, N- diethyl ethane amine odor including conversion hydrogen salt (0.12 g ) .

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with



燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:2 から酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 58) (51mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.04(6H, t, J=6.8Hz), 1.85-1.96(1H, m), 2.06-2.14(1H, m), 2.46(3H, s), 2.54-2.68(6H, m), 3.34-3.43(1H, m), 3.48-3.68(2H, m), 3.75-3.88(2H, m), 4.48(1H, brs), 6.33-6.47(3H, m), 6.89-6.93(1H, m), 7.00-7.07(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 8.01(1H, s).

[0087]

#### 実施例 59

(化合物 59 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.10g)、1-ベンジルピペラジン(63mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で9日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[8-(2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 59)(99mg)をアモルフラスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.9-2.2(2H, m), 2.4-2.6(4H, m), 2.44(3H, s), 3.32-3.41(1H, m), 3.5-3.7(5H, m), 3.55(2H, s), 4.02(1H, d, J=7.6Hz), 4.19(1H, d, J=16.2Hz), 4.54(1H, brs), 4.72(1H, d, J=16.2Hz), 6.34-6.38(2H, m), 6.45(1H, d, J=8.0Hz), 6.91(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.6Hz), 7.20-7.34(5H, m), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 8.07(1H, s).

[0088]

magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukumatogurafii] (From basic , ethylacetate :hexane =1:2 only ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - (diethyl amino ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 58 ) (51 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.04 (6 H, t, J=6.8Hz ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 2.06 - 2.14 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.54 -2.68 (6 H, m ), 3.34 - 3.43 (1 H, m ), 3.48 - 3.68 (2 H, m ), 3.75 - 3.88 (2 H, m ), 4.48 (1 H, brs ), 6.33- 6.47 (3 H, m ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.01 (1 H, s ).

[0087]

#### Working Example 59

(Production of compound 59 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.10 g ), 1 -benzyl piperazine (63 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 9 day it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [8 - (2 - (4 -benzyl -1- piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 59 ) (99 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );de 1.9 - 2.2 (2 H, m ), 2.4 - 2.6 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.32 - 3.41 (1 H, m ), 3.5- 3.7 (5 H, m ), 3.55 (2 H, s ), 4.02 (1 H, d, J=7.6Hz ), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.54 (1 H, brs ), 4.72 (1 H, d, J=16.2Hz ), 6.34 - 6.38 (2 H, m ), 6.45 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.2Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.6Hz ), 7.20 - 7.34 (5 H, m ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.07 (1 H, s ).

[0088]

## 実施例 60

## (化合物 60 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸 (0.10g)、N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-トリメチルエタン-1,2-ジアミン (37mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で 9 日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアセトアミド(化合物 60)(78mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.95-2.05(1H,m), 2.13-2.19(2H,m), 2.26(3H,s), 2.32(3H,s), 2.44(3H,s), 2.57-2.65(1H,m), 2.97(1.5H,s), 3.12(1.5H,s), 3.32-3.41(1H,m), 3.44-3.53(2H,m), 3.58-3.71(1H,m), 4.05-4.10(1H,m), 4.19(0.5H,d,J=16.2Hz), 4.25(0.5H,d,J=14.4Hz), 4.55-4.57(1H,m), 4.69(0.5H,d,J=16.2Hz), 4.76(0.5H,d,J=14.4Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.3Hz), 6.89-6.92(1H,m), 7.01-7.06(3H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.06(1H,s).

[0089]

## 実施例 61

## (化合物 61 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸 (0.10g)、ベンジルメチルアミン(44mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(55mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(69mg)を加え、室温で 9 日間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

## Working Example 60

## (Production of compound 60 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.10 g ), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-trimethyl ethane -1, 2- diamine (37 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 9 day it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer ,washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ) .

It concentrated, 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- [2 - (dimethylamino ) ethyl ] -N- methyl acetamide it acquired (compound 60 ) (78 mg ) as the oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );δ 1.95 - 2.05 (1 H , m ), 2.13 - 2.19 (2 H , m ), 2.26 (3 H , s ), 2.32 (3 H , s ), 2.44(3 H , s ), 2.57 - 2.65 (1 H , m ), 2.97 (1.5 H , s ), 3.12 (1.5 H , s ), 3.32 - 3.41 (1 H , m ), 3.44 - 3.53 (2 H , m ), 3.58 - 3.71 (1 H , m ), 4.05 - 4.10 (1 H , m ), 4.19 (0.5 H , d , J=16.2Hz ), 4.25 (0.5 H , d , J=14.4Hz ), 4.55 - 4.57 (1 H , m ), 4.69(0.5 H , d , J=16.2Hz ), 4.76 (0.5 H , d , J=14.4Hz ), 6.35 - 6.37 (2 H , m ), 6.47 (1 H , d , J=9.3Hz ) 6.89 - 6.92 (1 H , m ), 7.01 - 7.06 (3 H , m ), 7.15 (1 H , t , J=8.4Hz ), 7.24 (1 H , t , J=8.4Hz ), 8.06 (1 H , s ).

[0089]

## Working Example 61

## (Production of compound 61 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.10 g ), benzyl methylamine (44 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(55 mg ), 9 day it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (69 mg ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)に付した。

濃縮し、残さをジエチルエーテルから再結晶して N-ベンジル-2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチルアセトアミド(化合物 61)(67mg)を無色結晶として得た。

mp. 124-125 deg C

It attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic, ethylacetate :hexane =1:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from diethyl ether and N- benzyl -2- [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- methyl acetamide it acquired (compound 61 ) (67 mg ) as colorless crystal .

mp.124-125deg C

元素分析値	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl		* 1. 1H <sub>2</sub> Oとして			
elemental analysis values	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Cl		* 1.1 H <sub>2</sub> O doing			
Calcd.	C, 65. 77 ;	H,	5. 92 ;	N,	12.	78.
Calcd.	C,65.77;	H,	5.92 ;	N,	12.	78.
Found	C, 65. 68	; H,	6. 02	; N,	12.	73.
Found	C,65.68	; H,	6. 02	; N,	12.	73.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.02(1H,brs), 2.15 (1H,brs), 2.47(1.5H,s), 2.48(1.5H,s), 2.97(1.5H,s), 3.03(1.5H,s), 3.38(1H,brs), 3.67(1H,brs), 4.06-4.27(1H,m), 4.47-4.87(1H,m), 6.37(2H,brs), 6.47(1H,d,J=8.6Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.03 -7.38(9H,m), 8.07(0.5H,s), 8.09(0.5H,s).

[0090]

実施例 62

(化合物 62 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 57)(46mg)を、キラルカラム(CHIRALPA C AD、ヘキサン:エタノール=1:1)に付し、光学活性体(化合物 62)(22mg、>99.9%ee)をアモルファスとして得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長 470nm)にて旋光性を測定したところ、(+)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物 57 と一致した。

[0091]

実施例 63

(化合物 63 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル]-5,6,

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 2.02 (1 H, brs), 2.15 (1 H, brs), 2.47 (1.5 H, s), 2.48 (1.5 H, s), 2.97 (1.5 H, s), 3.03 (1.5 H, s), 3.38 (1 H, brs), 3.67 (1 H, brs), 4.06 - 4.27 (1 H, m), 4.47 - 4.87 (1 H, m), 6.37 (2 H, brs), 6.47 (1 H, d, J=8.6Hz), 6.92 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.03 - 7.38 (9 H, m), 8.07 (0.5 H, s), 8.09 (0.5 H, s).

[0090]

Working Example 62

(Production of compound 62 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 -methyl -1- piperaziny l ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 57 ) (46 mg ), it attached on chiral column (CHIRALPACAD, hexane :ethanol =1:1 ), it acquired optical isomer (compound 62 ) (22 mg , >99.9%ee ) as amorphous .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (+) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 57.

[0091]

Working Example 63

(Production of compound 63 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 -methyl -1- piperaziny l ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8

JP2003321472A

2003-11-11

7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物57)(46mg)を、キラルカラム(CHIRALPA C AD、ヘキサン:エタノール=1:1)に付し、光学活性体(化合物63)(23mg、99.9%ee)をアモルファスとして得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長470nm)にて旋光性を測定したところ、(-)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物57と一致した。

[0092]

実施例64

(化合物64の製造)

2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物53)(100mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=95:5)に付し、光学活性体(化合物64)(45mg、99.7%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長470nm)にて旋光性を測定したところ、(+)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物53と一致した。

[0093]

実施例65

(化合物65の製造)

2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物53)(100mg)を、キラルカラム(CHIRALCEL OJ、ヘキサン:エタノール=95:5)に付し、光学活性体(化合物65)(39mg、99.6%ee)を油状物として得た。

旋光度検出器(Shodex OR-2、測定波長470nm)にて旋光性を測定したところ、(-)方向を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは化合物53と一致した。

[0094]

実施例66

(化合物66の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、1-フェニルピペラジン(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(81mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.

-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 57 ) (46 mg ),it attached on chiral column (CHIRALPACAD, hexane :ethanol =1:1 ), it acquired optical isomer (compound 63 ) (23 mg , 99.9%ee ) as amorphous .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (-) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 57.

[0092]

Working Example 64

(Production of compound 64 )

2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N, N- dimethylacetamide (compound 53 ) (100 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =95:5 ), it acquired the optical isomer (compound 64 ) (45 mg , 99.7%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (+) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 53.

[0093]

Working Example 65

(Production of compound 65 )

2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N, N- dimethylacetamide (compound 53 ) (100 mg ), it attached on chiral column (Chiralcel OJ, hexane :ethanol =95:5 ), it acquired the optical isomer (compound 65 ) (39 mg , 99.6%ee ) as oil .

When optical rotation was measured with optical rotation detector (Shodex OR-2, measurement wavelength 470nm ), (-) direction was shown.

<sup>1</sup>H-nmr spectrum agreed with compound 53.

[0094]

Working Example 66

(Production of compound 66 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), 1 -phenyl piperazine (86 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3